

A detailed black and white architectural line drawing of the main facade of the University of Paraná building. The drawing shows a grand neoclassical structure with a prominent portico supported by tall, fluted columns. The pediment above the columns is inscribed with the university's name. The drawing is oriented vertically on the page.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - UFPR

TALLULAH SPINA TENSINI

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO E
REAÇÃO CUTÂNEA ADVERSA ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS
ANTICRISE EPILÉPTICA.

CURITIBA – PR

2021

TALLULAH SPINA TENSINI

ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO E
REAÇÃO CUTÂNEA ADVERSA ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS
ANTICRISE EPILÉPTICA.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvano

Co-orientadora: Prof. Dra. Cristina de Queiroz Carrascosa Von Glehn.

CURITIBA – PR

2021

T312 Tensini, Tallulah Spina

Associação entre antígeno leucocitário humano (HLA) e reação cutânea adversa associada ao uso de medicamentos anticrise epiléptica. [recurso eletrônico] / Tallulah Spina Tensini. – Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado
Coorientadora: Profa. Dra. Cristina de Queiroz Carrascosa von Glehn

1. Epilepsia. 2. Antígenos HLA. 3. Anticonvulsivantes.
4. Erupção por droga. I. Silvado, Carlos Eduardo Soares. II. Glehn, Cristina de Queiroz Carrascosa von. III. Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: QW 573.5 H7

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **TALLULAH SPINA TENSINI** intitulada: "**ASSOCIAÇÃO ENTRE ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO E REAÇÃO CUTÂNEA ADVERSA ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS ANTICRISE EPILÉPTICA.**", sob orientação do Prof. Dr. CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 18 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

18/08/2021 14:47:21.0

CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

18/08/2021 19:48:51.0

LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING
Avaliador Externo (UNESP)

Assinatura Eletrônica

25/08/2021 11:18:33.0

PAULO JOSE LORENZONI
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA/UFPR.)

Assinatura Eletrônica

18/08/2021 15:05:10.0

FERNANDO CENDES
Avaliador Externo (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP)

Assinatura Eletrônica

20/08/2021 10:58:24.0

DANIELLE MOLINARI ANDRADE
Avaliador Externo (TORONTO WESTERN HOSPITAL - CANADÁ)

Dedico esta tese a todos os pacientes com epilepsia.

AGRADECIMENTOS

Alguns mestres nos presenteiam com conhecimentos, paciência e exemplo, mas poucos realmente nos inspiram a nos transcender. Com muita alegria e carinho agradeço por tudo isso a meu Professor Orientador Dr. Carlos Silvano. Muito obrigada por todo o apoio, mesmo quando as dificuldades pareciam intransponíveis, obrigada por incentivar, com seu exemplo, a adquirir novas habilidades para adentrar sem medo em um campo pouco explorado. Obrigada por sua amizade, terna convivência e amor contagiante pela epilepsia.

Meus mais profundos agradecimentos à minha coorientadora, Professora Dra. Cristina Von Glehn, por sua presença constante durante todo o processo desta tese, seus conhecimentos, acolhimento e generosidade. Você certamente é um exemplo que planejo seguir, tanto em termos de qualidade acadêmica, quanto em grandeza de espírito.

Este trabalho não seria possível sem a participação da Dra. Maria Bettinoti, que prontamente abraçou o projeto e promoveu a colaboração do Laboratório de Imunogenética da Universidade Johns Hopkins. Carinhosamente agradeço pela generosidade bem como pela delicadeza dedicada em cada e-mail. Agradeço também ao Me. Brian Iglehart, da Universidade Johns Hopkins por todo o apoio e gentil orientação durante o preparo e envio das amostras.

Agradeço ao Dr. Luciano de Paola, por ter acolhido o estudo no ambulatório de epilepsia do CHC-UFPR mas também por suas sugestões, mentorias, apoio e envolvimento.

Meus sinceros agradecimentos à Dra. Rosana Scola e Dr. Lineu Werneck que cederam a estrutura do Laboratório de Biologia Molecular do Setor de Doenças Neuromusculares durante a realização deste projeto.

Meus profundos e imensuráveis agradecimentos à Farmacêutica Raquel Arndt que me ensinou os princípios do trabalho de bancada. Obrigada pela amizade, qualidade técnica e todos os ensinamentos na área de extração e sequenciamento de DNA.

Agradeço ao Dr. Alfredo Lohr, Dr. Carlos Twardowschy e Dra. Ana Crippa por terem não apenas permitido a participação de seus centros de

epilepsia, como por terem colaborado ativamente na farmacovigilância e identificação de casos.

Com muito carinho agradeço ao Dr. Rogério Vaaz e Me. Bruno Osternack da Faculdades Pequeno Príncipe, por me auxiliarem na resolução de problemas na extração e envio do DNA. Meu muitíssimo obrigada ao Dr. Roberto Rosati, do Instituto Pelé Pequeno Príncipe por me receber em seu laboratório e me ajudar a resolver o problema de purificação das amostras.

Muito obrigada a Dra. Liliane do Nascimento e Me. Alberto Lima da PUC, Dra. Angélica Boldt e Dra. Iara Messias-Reason da UFPR e Dr. Christian Probst, do Instituto Carlos Chagas por toda a atenção e o auxílio na resolução de dúvidas da manipulação das amostras à análise dos dados em genética.

Meus agradecimentos à Bióloga Joana Rezende e à Técnica Ethienne Castilhano que pacientemente me tutoraram na extração de DNA.

Meus profundos agradecimentos ao Estatístico Francisco Negrão, que me orientou, resolveu inúmeras dúvidas da análise estatística e me incentivou no aprendizado da linguagem R.

Agradeço a todos os colegas que ao lerem os cartazes de divulgação entraram em contato comigo, bem como a todos os pacientes, que generosamente aceitaram participar do estudo.

Благодарю вас, Александра Асановна Элбакян.

Agradeço ao meu amado irmão, Prof. Dr. Tayso, por me incentivar, me apoiar e ser sempre meu grande exemplo e orgulho. E à minha querida cunhada, Prof. Me Cristina, pela revisão gramatical e ortográfica do texto.

Agradeço a meus pais, Nilzeia e Jonas, por terem cultivado em mim desde cedo o interesse científico, por sempre incentivarem o desenvolvimento intelectual e por terem proporcionado condições para que tudo isso acontecesse, mesmo que significasse anos de privação da nossa convivência. Mais do que isso, agradeço pelo apoio incondicional, pelo amor irrestrito e pelo exemplo de empreendedorismo.

Por fim agradeço a meu melhor amigo e meu amor, Dr. Fernando Spina Tensini, por seu apoio, ajuda, incentivo, sugestões, revisões, aconselhamentos e direcionamentos. Mas agradeço sobretudo por seus abraços, por seu amor, e por estar sempre presente com seu senso de humor afiado e criatividade. O mundo é bem mais divertido, mágico e interessante por causa de você.

...Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu,
Mas nele é que espelhou o céu.

Fernando Pessoa. In "Mensagem" (1934)

RESUMO

O objetivo deste trabalho é descrever a apresentação clínica das reações cutâneas adversas (RCAs) a medicamentos anticrise (MAC) e avaliar a associação entre este evento e alelos do sistema de antígeno leucocitário humano (HLA). Para isso adotou-se uma metodologia de estudo observacional do tipo caso-controle. Os casos (RCA+) foram identificados por busca ativa em quatro centros hospitalares da cidade de Curitiba-PR de pacientes com história de RCA instalada em até 12 semanas do início do tratamento com MAC. Os grupos controles foram constituídos de pacientes com epilepsia sem história de RCA (RCA-) em atendimento no ambulatório de neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e por indivíduos saudáveis cadastrados no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea dos estados do Paraná e Santa Catarina. Todos os indivíduos foram avaliados por sequenciamento de nova geração em alta definição para os genes HLA-A, B, C, DQB1 e DRB1; os pacientes RCA- e RCA+ foram sequenciados também para os genes HLA-DPA1, DPB1, DQA1, DRB3, DRB4 e DRB5. Um código em linguagem R foi desenvolvido para avaliar a associação entre frequência de indivíduos portadores de cada alelo e RCA. Foram incluídos 109 indivíduos RCA+, 99 RCA- e 3965 doadores de medula óssea. Os MACs mais frequentemente associados a RCA foram carbamazepina (48% dos casos), lamotrigina (23%), fenitoína (18%), fenobarbital (14%) e oxcarbazepina (5%). Formas graves de RCA acometeram 39 (36%) pacientes. O exantema maculopapular induzido por oxcarbazepina ou carbamazepina ocorreu mais cedo do que o induzido por outras MACs (mediana de uma e três semanas, respectivamente) ($p=0,006$). Todos os pacientes com história de sensibilidade cruzada expostos a carbamazepina apresentaram RCA por este MAC. A sensibilidade cruzada ocorreu mais comumente entre pacientes com síndrome de Stevens-Johnson (29%) e sobreposição de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (50%) do que com exantema maculopapular (8%) ($p=0,01$). Os principais alelos associados a maior risco de RCA foram A*02:05 (OR=6,3; $p=0,019$) e DPA1*02:02 (OR=5,1, $p=0,0008$) para carbamazepina ou oxcarbazepina; B*53:01 (OR=47,8, $p=0,014$) para oxcarbazepina, associação DPA1*03:01/DPB1*105:01 (OR=20,4, $p=0,006$) para fenobarbital, DRB1*04:02 (OR=20,2, $p=0,01$) para exantema maculopapular por fenitoína e B*35:02 (OR=24,6, $p=0,005$) para síndrome de Stevens Johnson por carbamazepina. Por outro lado, os alelos B*41:01 (OR=0,07; $p=0,01$) e C*17:01 (OR=0,095, $p=0,008$) estiveram associados a tolerância aos MACs mais frequentemente associados a RCA. Na comparação entre a população saudável e pacientes com epilepsia, observou-se que os alelos A*31:01 (OR=2,39, $p=0,000003$) e DQB1*04:02 (OR=1,7; $p=0,007$) estiveram associados a maior risco de epilepsia e os alelos A*24:02 (OR=0,5, $p=0,0026$) e DRB1*14:01 (OR=0,12, $p=0,006$) estiveram relacionados a proteção à epilepsia. Tanto pacientes RCA- quanto RCA+ apresentaram a mesma relação com cada um destes alelos quando comparados à população controle, porém com significância estatística diferentes. Não houve diferença na frequência de pacientes com epilepsia RCA- e RCA+ portadores deste alelo, sugerindo que estes alelos influenciem tanto a ocorrência de epilepsia quanto

de RCA, com efeitos diferentes em cada uma destas situações. Estes dados contribuem para o desenvolvimento da medicina de precisão voltada para a segurança dos pacientes brasileiros com epilepsia, população ainda não avaliada no contexto de RCA induzida por MAC.

Palavras-chave: Epilepsia. Sistema HLA. Reação cutânea adversa.
Medicamentos anticrise.

ABSTRACT

The aim of this study is to describe the clinical characteristics of cutaneous adverse reactions (CAR) induced by antiseizure medications (ASM) and to evaluate the relationship between CAR and HLA. To achieve this, an observational case-control study was designed. CAR cases (CAR+) presented up to 12 weeks after ASM initiation were actively identified in four different hospitals from Curitiba-PR. Control groups were composed by epilepsy patients without CAR history (CAR-) from the Federal University of Paraná Clinical Hospital neurology outpatient unity and by healthy subjects inscribed in the National Registry of Bone Marrow Donors in Paraná and Santa Catarina states. All subjects were evaluated by high resolution Next Generation Sequencing for genes HLA-A, B, C, DQB1 and DRB1; subjects CAR+ and CAR- were also sequenced for genes HLA-DPA1, DPB1, DQA1, DRB3, DRB4 and DRB5. A code written in R language was developed to evaluate the relationship between the carrier frequency of each allele and CAR. In total, 109 CAR+, 99 CAR- and 3965 healthy controls were included. The ASM most frequently associated to CAR were carbamazepine (48% of CAR), lamotrigine (23%), phenytoin (18%), phenobarbital (14%) and oxcarbazepine (5%). Severe CAR occurred in 39 (36%) of cases. Maculopapular exanthema induced by oxcarbazepine or carbamazepine occurred earlier than that induced by other ASM (median of one and three weeks, respectively) ($p=0,006$). Carbamazepine was the trigger medication in 48% of cases and induced skin rashes in all patients with cross-sensitivity and carbamazepine exposure. Cross-sensitivity was more common in patients with at least one episode of Stevens-Johnson syndrome (29%) and Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap (50%) than in patients with maculopapular exanthema (8%) ($p=0,01$). The main alleles associated to CAR risk were A*02:05 (OR=6,3; $p=0,019$) and DPA1*02:02 (OR=5,1, $p=0,0008$) for carbamazepine or oxcarbazepine; B*53:01 (OR=47,8, $p=0,014$) for oxcarbazepine, association DPA1*03:01/DPB1*105:01 (OR=20,4, $p=0,006$) for phenobarbital, DRB1*04:02 (OR=20,2, $p=0,01$) for maculopapular exanthema induced by phenytoin and B*35:02 (OR=24,6, $p=0,005$) for Stevens Johnson syndrome induced by carbamazepine. On the Other hand, alleles B*41:01 (OR=0,07; $p=0,01$) and C*17:01 (OR=0,095, $p=0,008$) were associated to tolerance for the ASM most associated to CAR. When the healthy population was compared with those subjects with epilepsy, alleles A*31:01 (OR=2,39, $p=0,000003$) and DQB1*04:02 (OR=1,7; $p=0,007$) were associated to an increased risk of epilepsy whereas alleles A*24:02 (OR=0,5, $p=0,0026$) and DRB1*14:01 (OR=0,12, $p=0,006$) were associated with protection for epilepsy. Both CAR+ and CAR- presented the same relationship with these alleles when compared with the healthy control, but these comparisons did present different statistical relevance. There was no difference in carrier frequency of these alleles between CAR+ and CAR-, suggesting that these alleles influence both CAR and epilepsy occurrence, with different effects for each of these situations. These data contribute to the development of a precision medicine tool oriented to the safety of Brazilian patients with epilepsy, a population yet not evaluated in the context of ASM induced CAR.

Keywords: Epilepsy. Antiseizure medication. HLA. Cutaneous adverse reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Quadro dermatológico das principais Reações Adversas Cutâneas.	28
Figura 2 - Apresentação de antígenos pelas moléculas de HLA das classes I e II..	37
Figura 3 - Mecanismos de interação entre fármaco e molécula de HLA.	41
Figura 4 - Estratificação de cada paciente por MAC, compondo os grupos RCA e tolerantes utilizados na análise estatística.	59
Figura 5 - Fluxograma de sujeitos incluídos e excluídos nos grupos RCA+, RCA- e controle.	62
Figura 6 - Uso de MACs e reações cruzadas entre pacientes com história de RCA.	73
Figura 7 - Número de MACs usados ao longo da vida por pacientes com epilepsia controles e com história de RCA.	74
Figura 8 - Associação entre o alelo A*24:02 e diversos fenótipos clínicos.	85
Figura 9 – Associação entre o alelo A*31:01 e diversos fenótipos clínicos.	87
Figura 10 – Associação entre o alelo DQB1*04:02 e diversos fenótipos clínicos.	99
Figura 11 – Associação entre o alelo DRB1*14:01 e diversos fenótipos clínicos. .	100
Figura 12 - Associação entre os alelos B*39:13 e B*48:02 e diversos fenótipos clínicos.	195

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das principais RCAs associadas a MACs.....	27
Tabela 2 - Número de alelos descritos para o gene do MHC humano (HLA).....	34
Tabela 3 - Fisiopatologia básica das principais RCAs.	44
Tabela 4 - Número de pacientes sensíveis e tolerantes a cada MAC associada a RCA.	69
Tabela 5 - Características demográficas e clínicas dos casos de RCA, de acordo com sua classificação.	71
Tabela 6 - Número de pacientes com genotipagem, sensíveis e tolerantes a cada MAC associada a RCA.....	75
Tabela 7 - Fenótipos e respectivas categorias comparadas para cada alelo.	77
Tabela 8 - Síntese das comparações fenotípicas estatisticamente relevantes, por alelo do gene HLA-A.....	89
Tabela 9 - Síntese das comparações fenotípicas estatisticamente relevantes, por alelo do gene HLA-B.	93
Tabela 10 - Síntese das comparações fenotípicas estatisticamente relevantes, por alelo do gene HLA-C.....	96
Tabela 11 - Síntese das comparações fenotípicas, por alelo do sistema HLA da classe II.....	102
Tabela 12 - Relação entre múltiplos alelos do sistema associados a RCA.	106
Tabela 13 - Associações entre HLA, MACs, RCA e etnia já publicadas.	158
Tabela 14 – Alelos associados a RCA, por MAC, com $p < 0,01$ – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes à mesma MAC e entre pacientes RCA+ e controle.	187
Tabela 15 – Alelos associados a RCA, com $p < 0,01$ – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes RCA- e entre pacientes RCA+ e controles.	190
Tabela 16 – Marcadores genéticos e alelos associados a tolerância a RCA, por MAC, com $p < 0,01$ - Comparações entre pacientes tolerantes e controles e a comparação do mesmo alelo entre tolerantes e RCA+.....	191
Tabela 17 - Marcadores genéticos e alelos associados a tolerância a RCA, por MAC, com $p < 0,01$ - Comparações entre pacientes RCA- e controles e a comparação do mesmo alelo entre RCA- e RCA+.....	192
Tabela 18 - Alelos associados a epilepsia com $p < 0,01$	194
Tabela 19 – Alelos associados a RCA, por MAC, com p entre 0,05 e 0,01 – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes e entre pacientes RCA+ e controles.	196

Tabela 20 – Alelos associados a sensibilidade a MAC com p entre 0,05 e 0,01. – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes RCA- e entre pacientes RCA+ e controles.....	199
Tabela 21 – Marcadores genéticos de tolerância a RCA, por MAC, com p entre 0,05 e 0,01 – comparações entre pacientes tolerantes e controles e a comparação do mesmo alelo entre pacientes RCA+ e tolerantes.	200
Tabela 22 - Marcadores genéticos de tolerância a MAC com p entre 0,05 e 0,01 - comparação entre RCA- e controle e a comparação do mesmo alelo entre RCA- e RCA+.....	202
Tabela 23 - Alelos associados a epilepsia com p entre 0,05 e 0,01.....	205
Tabela 24 - Critérios diagnósticos para DRESS estabelecidos por Bocquet.....	206
Tabela 25 - Critérios diagnósticos para Síndrome da hipersensibilidade induzida por fármacos (DIHS) de acordo com o Comitê Japonês de pesquisa em reações adversas cutâneas graves (J-SCAR).	206
Tabela 26 - Escore RegiSCAR de validação para DRESS	207
Tabela 27 - Algoritmo para causalidade por fármacos na necrólise epidérmica....	208

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZM - Acetazolamida

CBZ - Carbamazepina

CLB - Clobazam

CZP - Clonazepam

CD8+ T_{RM} - Linfócito T CD8+ de memória residente no tecido

CHC-UFPR - Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

CYP - Enzima da família citocromo P450

C3POL - Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina (*Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone, Oxcarbazepine, Lamotrigine*)

DL - Desequilíbrio de ligação

DRESS - Reação a Droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

DZP - Diazepam

EMP - Exantema Maculopapular

GBP - Gabapentina

HLA - Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen*)

HUC - Hospital Universitário Cajuru. Grupo Marista/Paraná

IL – Interleucina

LCM - Lacosamida

LEV - Levetiracetam

LTG - Lamotrigina

LT_C - Linfócito T citotóxico

LT_{REG} - Linfócito T regulatório

LT_H - Linfócito T helper

MACs - Medicamentos Anticrise

MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)

NET - Necrólise epidérmica tóxica

NGS - Sequenciamento de nova geração (*New Generation Sequencing*)

NK - Células natural-killer

OXC - Oxcarbazepina

PGB - Pregabalina

PB - Fenobarbital

PHT - Fenitoína

PRM - Primidona

RAF - Reação Adversa a Fármaco

REDOME - Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea

RCA - Reação Cutânea adversa

SJS - Síndrome de Stevens Johnson

STM - Sultiame

TCR - Receptor da célula T

TPM - Topiramato

VPA - Ácido valproico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1	Epilepsia, crises epiléticas e medicamentos anticrise	23
2.2	Reação Cutânea Adversa (RCA) – fenótipos clínicos associados aos MACs ...	26
2.3	O Sistema HLA	33
2.3.1	Moléculas HLA de classe I: processamento e apresentação de antígenos.	37
2.3.2	Moléculas HLA de classe II: processamento e apresentação de antígenos.	39
2.4	Interação fármaco- molécula HLA-linfócitos T	39
2.5	MACs e RCA.....	42
2.6	Fisiopatologia	43
2.6.1	SJS/NET (Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica)	45
2.6.2	DRESS (Reação a Droga com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos).....	47
2.7	Farmacogenômica, medicina personalizada e RCA associada a MAC.....	48
3	HIPÓTESE	51
4	OBJETIVOS	51
4.1	Geral	51
4.2	Específicos.....	51
5	METODOLOGIA.....	52
5.1	Critérios de inclusão.....	54
5.2	Critérios de exclusão.....	55
5.3	Coleta de dados e amostra	56
5.4	Casuística	60
5.5	Extração e sequenciamento do sistema HLA	60
5.6	Análise estatística	62
5.6.1	Análise estatística da população controle	66
6	RESULTADOS	68
6.1	Dados clínicos.....	68
6.1.1	Idade e sexo nos grupos RCA+, RCA- e Controle.	68
6.1.2	RCA e MAC.....	68
6.2	HLA e associações alélicas individuais.	75

6.2.1	Associação entre alelo, sensibilidade e tolerância a determinado MAC (comparação entre RCA+ e tolerantes).....	78
6.2.2	Associação entre alelo HLA e RCA a determinado MAC (comparação entre RCA+ e tolerante RCA-).	78
6.2.3	Marcadores genéticos de sensibilidade a determinado MAC (comparação entre RCA+ e população controle).	79
6.2.4	Marcador genético de tolerância a determinado MAC em relação à população geral (Tolerantes e controles ou tolerantes RCA- e controles).	80
6.2.5	Associação entre alelo HLA e epilepsia (pacientes com epilepsia e controles). 81	
6.2.6	HLA-A.....	82
6.2.7	HLA-B.....	90
6.2.8	HLA-C	94
6.2.9	Alelos HLA de Classe II.....	97
6.3	Alelos HLA e interações alélicas.	103
7	DISCUSSÃO	107
7.1	DADOS CLÍNICOS.....	107
7.1.1	MACs mais frequentemente associados a RCA	107
7.1.2	Apresentação clínica da RCA.....	108
7.1.3	Padrão de uso de MACs entre pacientes RCA+ e RCA-	109
7.1.4	Sensibilidade cruzada a MACs.....	110
7.1.5	Início dos sintomas.....	110
7.1.6	Considerações sobre os dados clínicos.....	111
7.2	DADOS GENÉTICOS	113
7.2.1	Alelos já associados a RCA em outras populações	115
	A*03:01	115
	B*07:02	115
	B*44:02	116
	B*53:01	116
	C*04:01	117
	C*05:01	117
	C*17:01	117
7.2.2	Alelos sem associação a RCA ou sem descrição de associação.....	118
7.2.3	Associação entre alelo e epilepsia e sua relação com RCA	119
	A*24:02	119
	A*31:01	121

DRB1*14:01	122
Alelos associados a epilepsia descritos em outros estudos.....	122
7.2.4 Considerações sobre os dados genéticos	125
7.3 Considerações sobre a aplicação destes resultados na prática clínica.....	130
8 CONCLUSÃO	133
REFERÊNCIAS	135
APÊNDICE 1 – Revisão de literatura para associações entre HLA, MACs e RCAs.....	158
APÊNDICE 2 – Cartazes informativos confeccionados para a divulgação do estudo.....	171
APÊNDICE 3 – Código base em linguagem R para análise da correlação entre alelo de HLA, RCA e fármaco envolvido	172
APÊNDICE 4 – Distribuição dos alelos HLA-A, B, C, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRB1, DRB3, DRB4 e DRB5 entre pacientes RCA+, RCA-, com epilepsia e controle.....	174
APÊNDICE 5 – Associações alélicas individuais com $p < 0,01$	187
APÊNDICE 6 – Associações alélicas individuais com p entre 0,01 e 0,05.....	196
ANEXO 1 – Critérios diagnósticos para DRESS.	206
ANEXO 2 – Algoritmo ALDEN.....	208
ANEXO 3 – Pareceres consubstanciados dos Comitês de Ética em Pesquisa.....	209
ANEXO 4 – Metodologia utilizada para a extração de DNA.....	215
ANEXO 5 – Trabalhos publicados e aceitos.....	219

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, uma reação adversa a fármaco (RAF) “é uma resposta nociva e não intencional que ocorre após o uso de doses habituais de determinado fármaco”. São descritas duas categorias principais de RAF. A reação do tipo A é previsível e está associada à ação farmacológica da droga, enquanto a reação do tipo B é idiossincrática e causada por uma resposta imune ao fármaco (SCHNYDER; PICHLER, 2009). As reações do tipo B compreendem as reações de hipersensibilidade do tipo I a IV de acordo com o sistema clássico de Gell e Coombs (CHEN et al., 2018).

A reação do tipo I é mediada por IgE e conhecida como reação do tipo imediata. Ocorre quando o indivíduo é exposto a um fármaco ao qual foi previamente sensibilizado. Nesta ocasião, o fármaco liga-se a uma proteína carreadora e então é reconhecido por IgE. Esta imunoglobulina ligada a proteína carreadora e fármaco, sua vez, liga-se aos receptores para seu fragmento Fc presentes nos mastócitos e basófilos, causando degranulação celular com liberação de histamina, leucotrienos, prostaglandinas e citocinas (CHEN et al., 2018). Clinicamente o paciente pode apresentar desde urticária a choque anafilático com início em até uma hora. Os fármacos mais comumente envolvidos neste tipo de reação são as penicilinas, cefalosporinas e bloqueadores neuromusculares (SCHNYDER; PICHLER, 2009).

Na reação tardia do tipo II moléculas de IgG ligam-se a membranas celulares de eritrócitos, leucócitos, plaquetas e células hematopoiéticas levando à sua lise no sistema reticuloendotelial. No contexto das reações adversas a fármacos, este fenômeno ocorre após uma alteração estrutural da membrana celular promovida por determinada droga, levando a uma reação imune específica contra o alérgeno ou a adesão de autoanticorpos inespecíficos (SCHNYDER; PICHLER, 2009).

A deposição de imunocomplexos, ou reação do tipo III, é uma reação tardia causada pela deposição de IgG ligado ao fármaco e ativação do sistema complemento (CHEN et al., 2018). Pode ocorrer de forma assintomática ou ocorrer em pequenos vasos levando a lúpus secundário a drogas e vasculites, como observado em casos induzidos por quinidina e minociclina (SCHNYDER; PICHLER, 2009).

Por fim, a reação do tipo IV é uma reação tardia, mediada por linfócitos T e sua ligação ao antígeno leucocitário humano (HLA, *Human Leukocyte Antigens*). Em geral ocorre após vários dias ou semanas da exposição inicial, é resolvida com a suspensão do fármaco e reincide de forma mais rápida após reexposição. Clinicamente pode restringir-se a sintomas cutâneos ou evoluir para doença sistêmica fulminante e potencialmente fatal (SCHNYDER; PICHLER, 2009).

De acordo com a organização mundial de alergia (WAO, *World Allergy Organization*), a hipersensibilidade a fármacos também pode ser categorizada em reações imediatas ou tardias.

As reações imediatas incluem a reação do tipo I de acordo com Gell e Coombs bem como as reações anafiláticas não mediadas por IgE e as não imunológicas (CHEN et al., 2018). Por outro lado, as reações do tipo tardio consistem basicamente das reações do tipo IV e incluem o exantema maculopapular, erupções cutâneas fixas secundárias a fármacos, reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólise epidérmica tóxica (NET) (CHEN et al., 2018).

Reações de hipersensibilidade são uma das principais causas de suspensão da medicação (NEGRINI; BECQUEMONT, 2017). Em um estudo conduzido por Botelho et al. (2016), com 117 pacientes internados por RCA em um período de 44 meses, os fármacos que mais estiveram associados a esta complicação foram os medicamentos anticrise (MAC), respondendo por quase 24% de todas as internações devido a este quadro. As formas mais comuns de RCA foram exantema maculopapular (37,6%), DRESS (14,5%) e SJS/NET (12,8%). Neste estudo, a mortalidade geral por RCA foi de 2,6% e o uso de MACs foi considerado um fator de risco para suas formas graves (BOTELHO et al., 2016).

Para alguns MACs, como a Lamotrigina, a frequência relatada de qualquer RCA chega a 8,3% (BLOOM; AMBER, 2017). Felizmente, as formas graves de RCA são mais raras, com uma incidência de DRESS de 10 casos por milhão de pessoas, de 1,4 casos por milhão de pessoas para SJS ou NET provocados por quaisquer fármacos (DIPHOORN et al., 2016) e de 4 casos para 10.000 usuários para SJS/NET provocados por lamotrigina (BLOOM; AMBER, 2017). Por outro lado, as taxas de mortalidade de DRESS, da SJS e da NET

também são bem mais alarmantes, de 5 a 10, 17 e 29% respectivamente (CACOUB et al., 2011; DIPHOORN et al., 2016).

Os MACs são utilizados como tratamento de escolha na epilepsia, mas também são utilizados no tratamento de dor crônica, transtornos do humor e transtornos do movimento. A prevalência da epilepsia é de 2,2 a 41 para 1000 habitantes (BANERJEE; FILIPPI; HAUSER, 2009), com média mundial de 6,38 para 1000 (FIEST et al., 2016). Em outras palavras, estima-se que atualmente, 50 milhões de pessoas no mundo sejam acometidas por epilepsia (WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Apesar das altas prevalências tanto da epilepsia quanto das RCAs entre estes pacientes, existem poucas ferramentas para a identificação individualizada de sujeitos suscetíveis a esta complicação. Por falta de outra opção na prática clínica, a susceptibilidade acaba sendo testada de forma empírica, ou seja, o fármaco é prescrito de acordo com a indicação clínica e observa-se a ocorrência ou não de RCA.

Nas últimas décadas, a associação entre alelos do sistema HLA e RCA induzida por MACs tem sido relatada principalmente entre asiáticos e europeus. Porém, estas associações frequentemente são circunscritas a grupos étnicos específicos (para uma revisão sucinta das associações entre o sistema HLA, etnia, RCA e MAC já descritas, consultar APÊNDICE 1).

A utilização do perfil de alelos do sistema HLA para identificar a susceptibilidade de uma pessoa a desenvolver RCA ao utilizar um determinado MAC pode evitar muitas complicações, particularmente as graves ou mesmo fatais. Contudo, até o momento poucos estudos deste tipo foram realizados na população do continente americano, e nenhum deles foi conduzido entre brasileiros.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epilepsia, crises epilépticas e medicamentos anticrise

De acordo com sua definição mais recente, epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por pelo menos duas crises epilépticas não provocadas com intervalo de 24 horas entre si, uma crise não provocada e uma chance de

recorrência em 10 anos de ao menos 60% ou o diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISHER et al., 2014). Pessoas com epilepsia são acometidas por episódios imprevisíveis de atividade cerebral anormalmente excessiva ou síncrona que determinam sinais e sintomas de acordo com a área cerebral envolvida (FISCHER et al., 2005). Muitos destes episódios não comprometem a percepção que o paciente tem de si mesmo ou de seu meio mas determinam sinais motores, como mioclonias faciais, e ou não motores, como alucinações olfativas, e são chamados de crises focais perceptivas (FISHER et al., 2017). Por outro lado, as crises focais disceptivas e as crises generalizadas são episódios que acometem uma área cerebral suficiente para comprometer a percepção do paciente durante o evento (FISHER et al., 2017).

A epilepsia comumente determina prejuízo à interação social, empregabilidade, relacionamento familiar e desenvolvimento acadêmico do paciente (BEGHI, 2019). Muitos fatores contribuem para estes prejuízos, incluindo lesões cerebrais estruturais ou funcionais, alterações do desenvolvimento secundárias à doença de base, efeito da medicação anticrise, comorbidades somáticas e psiquiátricas, estigma social e a própria ocorrência das crises (BEGHI, 2019).

Os danos causados por crises epilépticas não se restringem ao óbvio prejuízo à segurança do paciente em atividades da vida diária, como cozinhar ou dirigir, inerente às crises com comprometimento da consciência. As crises determinam mudanças neurofisiológicas locais que podem contribuir para a progressão da doença, sobretudo durante as crises prolongadas (BACULIS et al., 2017; THOM, 2014; TRINKA; KÄLVIÄINEN, 2017). Além disso, pacientes cujo controle de crises não foi alcançado apresentam maior risco de morte súbita não esperada em epilepsia (SUDEP), principalmente aqueles com alta frequência de crises tônico-clônicas generalizadas (HESDORFFER et al., 2012; MAGUIRE et al., 2016). O objetivo primário no tratamento da epilepsia consiste, portanto, em manter o paciente livre de crises.

Crises epilépticas não são um risco apenas a pacientes com história de epilepsia. Crises epilépticas podem ocorrer em qualquer indivíduo que apresente as condições necessárias para tanto, como trauma e isquemia cerebrais, infecções graves e alterações metabólicas, sendo eventos comuns entre pacientes críticos (WESTOVER et al., 2015). As crises entre estes pacientes

frequentemente são acompanhadas de sinais sutis como desvio ocular ou movimentos de pequena amplitude ou podem ocorrer sem determinar sinal algum além da alteração da consciência. Quando apresentam duração superior a cinco minutos ou quando recorrem antes da recuperação completa do nível de consciência recebem o nome de estado de mal epilético (EME) (TRINKA et al., 2015a). Até 26% dos pacientes com alteração do nível de consciência nas unidades de tratamento intensivo apresentam EME e até 31% destes evoluirão a óbito (LACCHEO et al., 2015; LV et al., 2017; MESRAOUA et al., 2017). O tratamento do EME inclui o manejo da condição clínica de base bem como a utilização de MACs (TRINKA et al., 2015b).

Os MACs aumentam o limiar para crises ao modular a excitabilidade neuronal. As principais ações incluem antagonismo aos receptores excitatórios AMPA e NMDA, agonismo aos receptores inibitórios GABA, inibição da degradação do GABA, inibição de canais de cálcio voltagem dependentes necessários à liberação de vesículas pré-sinápticas, e inibidores dos canais de sódio voltagem dependentes responsáveis pela geração dos potenciais de ação (KOBAYASHI et al., 2019). Para o controle adequado das crises é necessário que a ação dos MACs se mantenha estável ao longo do tratamento. Esta estabilidade depende da sua biodisponibilidade, de seu volume de distribuição, sua ligação a proteínas plasmáticas e de sua depuração e corresponde ao tempo de cinco meias-vidas do fármaco (PATSALOS et al., 2017; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

Cerca de 70% dos pacientes permanecerão livres de crise com tratamento farmacológico se o MAC for escolhido corretamente para o tipo de crise (BRODIE et al., 2012). No entanto, apenas 49% atingirão o controle de crises com o primeiro MAC (BRODIE et al., 2012). Quando há falha terapêutica ou efeitos colaterais importantes, a substituição de um MAC por outro pode ser necessária. A troca da medicação, entretanto, é um momento delicado do tratamento, com chance de recorrência das crises ou mesmo de estado de mal epilético na ocasião da suspensão do MAC antigo. Para diminuir este risco, é prudente obter um nível terapêutico estável da novo MAC antes de iniciar a suspensão do MAC anterior. Considerando a elevada meia vida da maior parte dos MACs, esta tarefa normalmente leva vários dias a semanas.

Uma das poucas indicações de suspensão rápida dos MACs em paciente com epilepsia ativa é a ocorrência de RCA, pois é condição necessária para remissão do quadro cutâneo. Nestes casos pode ser necessária a suspensão abrupta do MAC, como nos casos RCA grave (MANI et al., 2019), porém esta conduta nem sempre é simples no contexto da epilepsia.

A ocorrência de RCA traz muitas dificuldades ao tratamento da epilepsia além do risco de crises no momento da suspensão do MAC culpado. Pacientes que tiveram RCA a um MAC estão sob maior risco de apresentar nova RCA ao novo MAC (ARIF et al., 2007; MANI et al., 2019). Quatro (CBZ, PB, PHT e LTG) dos sete MACs disponíveis no SUS (inclui também VPA, TPM e benzodiazepínicos), são os MACs mais comumente implicados em RCA. Dos três MACs restantes os benzodiazepínicos são indesejáveis como monoterapia devido à tolerância e perfil de efeitos colaterais e o valproato deve ser usado com cautela entre mulheres com idade fértil, além de aumentar o risco de RCA grave entre usuários de lamotrigina (WANG et al., 2015; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014). O Levetiracetam apenas recentemente esteve disponível no SUS e a Vigabatrina, embora disponível, tem um perfil bastante estreito de indicações. A dificuldade é ainda maior quando o tratamento depende de formulações endovenosas, como entre pacientes críticos com estase gástrica ou entre os pacientes em estado de mal epiléptico. Isso porque apenas quatro MACs são disponíveis em apresentação endovenosa no Brasil (PHT, PB, LCM e benzodiazepínicos). Neste cenário, uma ferramenta que possa auxiliar na prevenção das RCA, seja o primeiro episódio ou os seguintes, trará um benefício em segurança ao paciente muito além da redução da morbi-mortalidade do quadro cutâneo.

2.2 Reação Cutânea Adversa (RCA) – fenótipos clínicos associados aos MACs

1) Exantema maculopapular

O exantema maculopapular (EMP) é a forma mais comum de RCA. Inicia-se como máculas eritematosas e pápulas simétricas em membros, tronco ou região intertriginosa que podem confluir e se tornar difusas, por vezes formando

placas. Pode ser acompanhado de prurido, febre baixa e leve eosinofilia (PETER et al., 2017). Em oposição a SJS/NET, não há descolamento de pele ou envolvimento de mucosas, entretanto, algumas bolhas podem estar presentes (HOETZENECKER et al., 2016). Alguns casos são auto-limitados eventualmente permitindo a continuidade do tratamento. O exantema maculopapular, entretanto, é comum a todas as principais RCA e pode ser difícil distinguir o quadro autolimitado de uma manifestação inicial de reações graves como DRESS, SJS ou NET. A evolução é característica e essencial ao diagnóstico, um período de sensibilização de cinco a sete dias em geral é necessário, com início das lesões de oito a 14 dias e piora gradual ao longo da semana seguinte, ao passo que as células reativas ao fármaco se expandem (BALAKIRSKI; MERK, 2017; HOETZENECKER et al., 2016; YOUNG; SHEAR, 2017). As diferenças entre as principais RCAs associadas a MACs estão apresentadas na Tabela 1, as apresentações cutâneas das principais Reações Cutâneas Adversas a fármacos são mostradas na Figura 1.

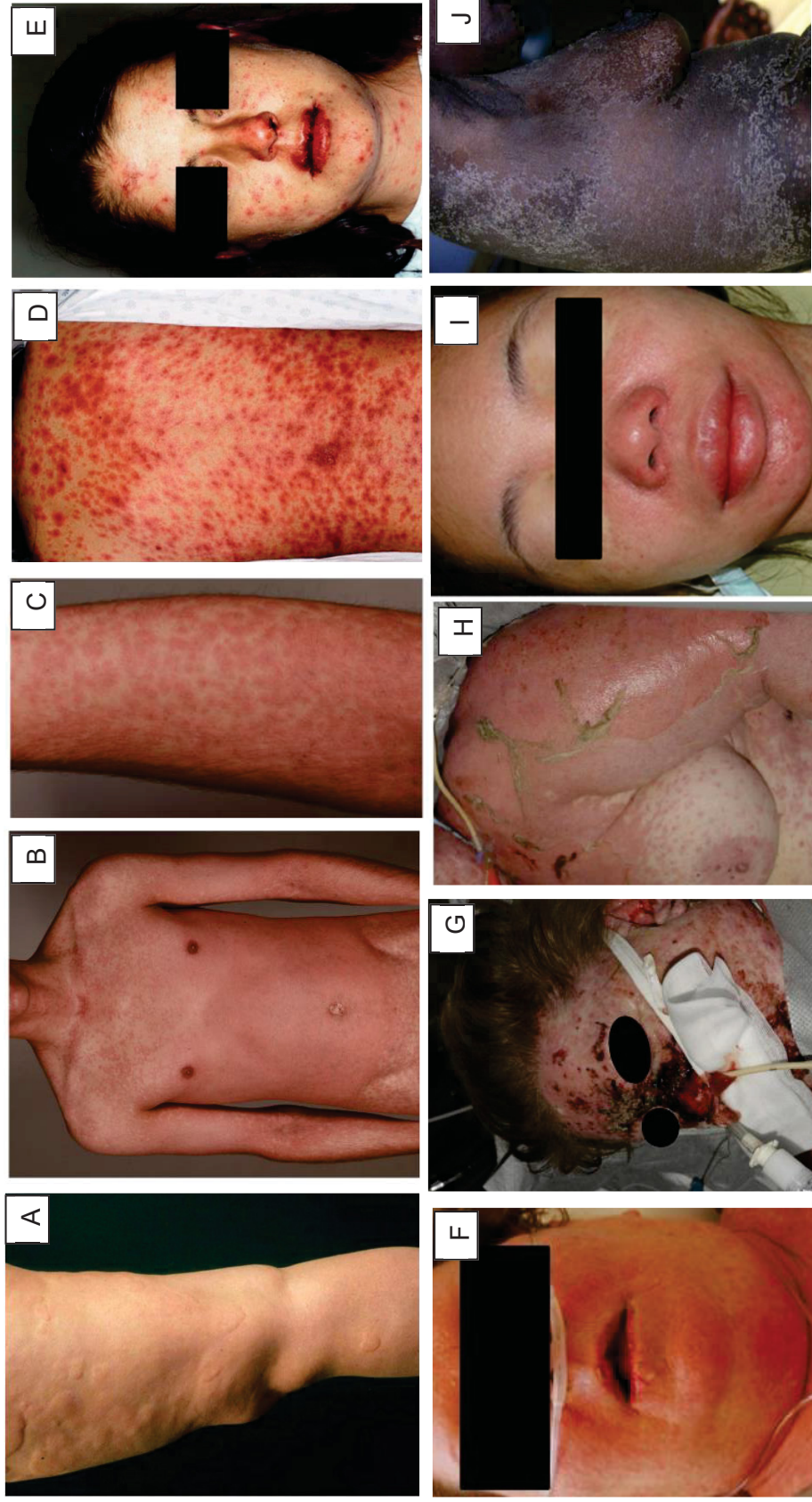
Tabela 1 - Características das principais RCAs associadas a MACs.

RCA	Dermatoscopia	Intervalo típico ^a	Sintomas sistêmicos	Evolução típica
Exantema maculopapular	Máculas e pápulas simétricas.	5 a 14 dias	Febre baixa	Melhora em poucos dias após suspensão do fármaco
	Início: a. Tronco ou b. Extremidades ou c. Intertriginoso	6 a 12h se sensibilização prévia	Eosinofilia leve	Alguns autolimitados, sem necessidade de suspensão do fármaco
DRESS	Exantema maculopapular difuso, início cefálico	3 semanas a 3 meses	Febre 38-40°C	Piora inicial do exantema após suspensão do fármaco
	Edema periorbitário e facial Pode evoluir para dermatite esfoliativa grave		Linfadenopatia Eosinofilia Hepatite Infecção viral	Duração > 15 dias.
SJS/NET	Máculas difusas Lesões planas em alvo atípico	5 a 28 dias	Febre Odinofagia	Pode evoluir com perda visual, complicações uroginecológicas, doença respiratória crônica e lesões desfigurantes.
	Necrólise epidérmica com descolamento cutâneo Acometimento mucoso Sinal de Nikolsky		Ardência ocular Dor cutânea difusa	

FONTE: (O AUTOR, 2021)

a - Intervalo típico entre início do fármaco e início das lesões

Figura 1 – Quadro dermatológico das principais Reações Adversas Cutâneas.



FONTE: (HOETZENECKER et al., 2016; MARZANO; BORGHI; CUGNO, 2015; ROUJEAU, 2005; WETTER; CAMILLERI, 2010)

Legendas: A – Lesões urticariformes, B e C – Eritema maculopapular, D – Lesões maculopapulares em alvo, com tonalidade eritematosa a purpúrica tícas da SJS/NET, E – Crostas hemorrágicas em mucosa nasal ocular e oral na SJS. F – Lesões maculopapulares iniciais da SJS/NET, G – Crostas hemorrágicas em mucosa nasal, oral e ocular na NET, H – Descolamento cutâneo extenso na NET, I – Edema facial típico do DRESS, exantema maculopapular facial, J – Dermatite esfoliativa típica do DRESS.

2) DRESS

A forma mais comum de RCA grave é o DRESS, também chamado de Síndrome da hipersensibilidade induzida por droga. Esta condição apresenta-se como exantema generalizado, febre > 38°C e sintomas sistêmicos. O início dos sintomas é tipicamente tardio e ocorre entre três semanas a três meses após o início do fármaco (SHIOHARA; KANO, 2017). O exantema é maculopapular, comumente inicia-se em rosto e tronco superior, tornando-se gradativamente confluyente e generalizado. Edema periorbitário e facial são sinais comuns e se o fármaco não for retirado pode-se observar evolução para dermatite esfoliativa grave e eritrodermia (SHIOHARA; KANO, 2017). Bolhas podem estar presentes, sobretudo em punhos e o acometimento de mucosas, quando ocorre, é leve. A febre ocorre em cerca de 90% dos pacientes e pode preceder o início dos sinais cutâneos em dias ou semanas, frequentemente confundindo o diagnóstico com uma etiologia puramente infecciosa (KARDAUN et al., 2013; SHIOHARA; KANO, 2017). Outros sinais e sintomas como prurido, dor cutânea, disfagia e linfadenopatia também podem preceder o exantema e desviar o diagnóstico inicial (KARDAUN et al., 2013), atrasando a suspensão da medicação agressora. Ademais, esta síndrome está fortemente associada a reativação de vírus da família herpesvirus, particularmente Herpesvirus Humano 6 e 7, citomegalovírus e Epstein-Barr vírus mas também herpes simplex e varicela zoster, adicionando novos fatores confusores ao diagnóstico de DRESS (AOTA et al., 2009; HIRAHARA et al., 2010; SEISHIMA et al., 2006; SHIOHARA et al., 2015; SUZUKI et al., 1998; TOHYAMA et al., 1998).

Em um braço do RegiSCAR, um registro multinacional prospectivo sobre formas graves de RCA, 174 casos possíveis ou prováveis de DRESS foram encontrados ao longo de seis anos (KARDAUN et al., 2013). Neste trabalho a linfadenopatia foi encontrada em 54% dos pacientes. A linfadenopatia foi iniciada principalmente na primeira semana após o exantema mas também foi encontrada de 10 dias antes a mais de 20 dias após o início do mesmo. Todos os pacientes apresentaram alterações hematológicas, sendo a eosinofilia >700 μ L a mais comum, presente em 95% dos pacientes. O exantema ocorreu em todos os pacientes e suas principais características foram tipo maculopapular (85%) com acometimento de mais do

que 50% da superfície corporal (79%), acompanhado de edema facial (76%) e com duração superior a 15 dias (92%) (KARDAUN et al., 2013). O acometimento de mucosa ocorreu em 56% dos casos, sendo as mucosas oral e labial as mais afetadas. Ao todo, 91% dos pacientes apresentaram envolvimento sistêmico, sendo fígado, rins e pulmões os sítios mais afetados. Os principais fármacos responsáveis por DRESS neste estudo foram os MACs aromáticos (35%) e a comorbidade mais frequente foi a epilepsia (20%) (KARDAUN et al., 2013).

Embora o primeiro caso de DRESS tenha sido descrito em 1950 (CHAIKEN; GOLDBERG; SEGAL, 1950) um consenso sobre os critérios diagnósticos ainda não foi estabelecido. Entre 1996 e 2007 as três propostas de critérios diagnósticos mais aceitas até hoje foram publicadas (BOCQUET; BAGOT; ROUJEAU, 1996; KARDAUN et al., 2007; SHIOHARA; INAOKA; KANO, 2006). Os critérios de Bocquet e de Kardaun mostraram-se equivalentes porém aqueles estabelecidos por Shiohara são mais restritos e portanto apresentam uma sensibilidade inferior ao dos dois anteriores (DONG-HYUN et al., 2014). O ANEXO 1 mostra os diferentes critérios diagnósticos propostos por estes grupos. Embora muito se tenha avançado no conhecimento da fisiopatologia desta síndrome incluindo a consolidação do papel da reativação de diversos vírus e não apenas HHV-6, nenhuma atualização destes critérios foi estabelecida desde então.

O grupo limitado de fármacos associados a DRESS originalmente descrito por Shiohara et al era composto por dapsona, salazosulfapiridina, alopurinol, minociclina, mexiletina, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina (SHIOHARA; INAOKA; KANO, 2006). A lista de medicações associadas a esta síndrome expandiu-se desde então, entre os MACs, admite-se que a lamotrigina e a oxcarbazepina também são medicações altamente associadas a esta entidade (CRIADO et al., 2012; KARDAUN et al., 2013; SHIOHARA; KANO, 2017). Os fármacos mais frequentemente associados ao DRESS, entretanto, continuam sendo os MACs aromáticos e entre estes, o campeão é a carbamazepina (CACOUB et al., 2011; CRIADO et al., 2012; KARDAUN et al., 2013).

3) O espectro SJS/NET

O termo SJS/NET refere-se a um espectro de desordens com necrose epidérmica, (MAVERAKIS et al., 2017) causadas em mais de 90% dos casos pelo uso de fármacos (WHITE et al., 2018). A separação entre SJS e NET se dá pela proporção de descolamento cutâneo, com acometimento de até 10% da área de superfície corporal (ASC) na primeira e acima de 30% na segunda. Nos casos em que o descolamento cutâneo acomete entre 10 a 30% da ASC considera-se a existência de uma sobreposição entre SJS e NET (ROUJEAU; STERN, 1994). Esse descolamento cutâneo ocorre devido a morte das células epidérmicas, uma característica que permitiu, nos idos da década de 70, que a NET fosse oficialmente distinguida da síndrome da pele escaldada estafilocócica (LYELL, 1979), 23 anos após a sua descrição pelo mesmo autor (LYELL, 1956). Já naquela época a eminente participação dos MACs na etiologia desta síndrome era reconhecida (LYELL, 1979).

Embora os critérios diagnósticos para SJS/NET ainda sejam matéria de discussão, é consenso que esta síndrome seja mais comumente causada por fármacos, sobretudo os iniciados de quatro a 28 dias antes do início dos sintomas (MAVERAKIS et al., 2017). Sintomas como febre, angina faríngea, tosse e queimação ocular podem preceder os sintomas cutâneos em um a três dias e dor do tipo queimação ou prurido podem ser os primeiros sintomas cutâneos (MAVERAKIS et al., 2017). O descolamento cutâneo e a presença de acometimento mucoso estão presentes em todos os pacientes. O envolvimento hepático, entretanto, é menos comum na SJS/NET do que no DRESS (DEVARBHAVI; RAJ, 2018).

Caracteristicamente, as lesões cutâneas são inicialmente irregulares e discretas, tendem a coalescer com a evolução e finalmente formar bolhas flácidas com descolamento cutâneo (HO, 2008). Máculas difusas e ou lesões planas em alvo atípico, definidas por lesões arredondadas, de bordas mal definidas, com duas zonas e presença eventual de bolha central são lesões típicas e diferenciáveis das lesões em alvo típico com três zonas características do eritema multiforme (BASTUJI-GARIN et al., 1993). O sinal de Nikolsky, caracterizado pela separação entre derme e epiderme à digitopressão lateral, é característico porém não patognomônico destas

síndromes e pode estar presente mesmo quando o exantema não é bolhoso (HO, 2008). Seja após o rompimento da bolha ou por descolamento cutâneo secundário à fricção da pele na movimentação do paciente, a epiderme necrótica solta-se, deixando uma área de derme avermelhada e exudativa exposta.

O acometimento mucoso frequentemente ocorre em mais de um sítio e pode envolver trato respiratório com dispneia hipóxia e hemoptise; digestório, com melena diarreia e necrose esofageana; renal, com hematúria e proteinúria e genital (HO, 2008). Comumente esta síndrome evolui com sequelas importantes, incluindo perda visual, complicações uroginecológicas, doença respiratória crônica, depressão, síndrome do estresse pós-traumático, lesões cutâneas desfigurantes e dolorosas, diminuição das escolhas terapêuticas para a doença de base e diminuição da expectativa de vida (WHITE et al., 2018).

Embora a reação imunomediada a um fármaco recentemente introduzido seja a principal etiologia do SJS/NET, nem todos os fármacos tem um alto potencial para desencadear este quadro. Há cerca de uma década um algoritmo para determinar associação de causalidade entre droga e necrólise epidérmica foi desenvolvido (ALDEN) (SASSOLAS et al., 2010). Os critérios usados neste algoritmo incluem tempo entre início da droga e início do exantema; fármaco em uso no dia inicial do exantema; resposta à suspensão do fármaco ou sua reintrodução; notoriedade da associação entre droga e necrólise epidérmica e presença de outras causas (ANEXO 2). Neste algoritmo, os MACs carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona e lamotrigina classificam-se entre os fármacos fortemente associados a necrólise epidérmica (pontuação +3), enquanto a oxcarbazepina é considerada associada (pontuação +2). O demais MACs estão nos grupos de suspeitos (pontuação +1), desconhecidos (pontuação 0) ou não suspeito (pontuação -1) (SASSOLAS et al., 2010). Em um estudo que avaliou o risco de desenvolvimento de SJS/NET entre novos usuários de MACs a lamotrigina (risco absoluto de 49,69/100.000 CI 25,8-95), a fenitoína (risco absoluto de 45,8/100.000 CI 19-110) e a carbamazepina (risco absoluto de 23,2/100.000 CI 14-38) foram os MACs mais associados ao desenvolvimento de SJS/NET (JICK et al., 2017). Por outro lado, não foi possível estabelecer uma relação

causal definitiva entre o início de valproato, gabapentina, pregabalina e clobazam e não foram observados casos de SJS/NET entre usuários de levetiracetam, clonazepam ou topiramato (JICK et al., 2017).

2.3 O Sistema HLA

O Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC – *Major Histocompatibility complex*) é uma região do genoma de todos os vertebrados com mandíbula e codifica os principais componentes do sistema imunológico. Sua principal característica é conter genes altamente polimórficos para a codificação de diversas moléculas apresentadoras de antígenos (TROWSDALE; KNIGHT, 2013). Essas moléculas ligam-se aos peptídeos gerados a partir de patógenos infectantes ou de células próprias alteradas e os apresentam ao sistema imunológico (ROBINSON et al., 2020).

Nos seres humanos, o MHC é referido como sistema HLA (Human Histocompatibility Antigens). Os genes deste sistema são estáveis quanto sua estrutura e organização. A região genômica do sistema HLA, com cerca de quatro milhões de bases de comprimento, está localizada no cromossomo 6 (6p21.3) e é considerada o complexo gênico mais polimórfico do genoma humano (HOWELL; CARTER; CLARK, 2010). Seu nível de diversidade foi descrito como ‘hiperpolimórfico’ em vez de simplesmente polimórfico (ROBINSON et al., 2017). Esse extenso polimorfismo dos genes HLA entre populações foi resultante de pressões seletivas, incluindo adaptações funcionais, principalmente de bactérias, vírus e parasitas (HORTON et al., 2004).

O sistema HLA contém 220 genes (HORTON et al., 2004) e compreende 27.000 alelos descritos (ROBINSON et al., 2015) (Tabela 2) (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html>). A região que contém os genes HLA pode ser subdividida em classe I estendida, classe I clássica, classe III, classe II estendida e classe II clássica (MUNGALL et al., 2003). A complexidade desta região não se deve apenas à sua diversidade, mas também ao seu desequilíbrio de ligação (DL). O DL é definido como a associação não aleatória de polimorfismo vizinhos, isto é, a diferença entre a frequência observada de combinações dos alelos e a frequência esperada sob

transmissão aleatória. As frequências de DL são modeladas por pressão seletiva, desvio genético, acasalamento não aleatório, eventos de recombinação e efeito genético compartilhado entre alelos (AHMAD et al., 2003; GOODIN et al., 2018).

Tabela 2 - Número de alelos descritos para o gene do MHC humano (HLA).

HLA-I

Gene	A	B	C	E	F	G
Alelos	5266	6537	5140	43	44	69

HLA-I PSEUDOGENES

Gene	H	J	K	L	P	S	T	U	V	W	Y
Alelos	12	9	6	5	5	7	8	5	3	11	3

HLA-II

Gene	DRA	DRB1	DRB3	DRB4	DRB5	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	DMA	DMB	DOA	DOB
Alelos	7	2581	305	153	122	183	1718	132	1449	7	13	12	13

HLA-II PSEUDOGENES

Gene	DRB2	DRB6	DRB7	DRB8	DRB9	DPA2	DPB2
Alelos	2	4	3	2	7	5	6

OUTROS GENES NÃO-HLA

Gene	HFE	MICA	MICB	TAP1	TAP2
Alelo	6	109	47	12	12

FONTE: (ROBINSON et al., 2020)

Cada indivíduo possui dois conjuntos de alelos do complexo MHC, cada um está presente em um de seus cromossomos 6 e é chamado de haplótipo do MHC (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Os genes do MHC são expressos de modo codominante, ou seja, cada indivíduo expressa ambos os alelos herdados (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Entre os loci MHC-I e II, encontram-se, além dos genes envolvidos em funções metabólicas não imunes, os genes para componentes do complemento, genes reguladores da resposta imune, como os envolvidos na cascata inflamatória ou ativação de células *natural-killers* (NK), associados à resposta ao estresse, à maturação leucocitária, ao processamento de antígenos e pertencentes a moléculas da superfamília das imunoglobulinas (KELLY; TROWSDALE, 2017; ROBINSON et al., 2015). Essa região também já foi chamada de MHC-III (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O número de alelos HLA nomeados pelo Comitê de Nomenclatura da OMS para alelos do sistema HLA e incluídos no banco de dados IPD-IMGT/HLA, mostram um aumento contínuo de novos alelos identificados tanto para a classe I quanto para a classe II nos últimos 30 anos. A descoberta de novos alelos continua a aumentar com o uso das tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS, *New Generation Sequencing*). Nos primeiros três meses de 2019 foram nomeados um número maior de alelos do que aqueles nomeados no século passado (ROBINSON et al., 2020).

As moléculas HLA de classe I estão presentes na superfície de praticamente todas as células nucleadas e apresentam antígenos intracelulares para as células T CD8+, também chamados de linfócitos T citotóxicos (LTc). Por sua vez, as moléculas HLA de classe II são encontradas apenas nas células apresentadoras de antígeno especializadas (como macrófagos, linfócitos B e células dendríticas) e apresentam antígenos extracelulares para células T CD4+, também chamados de linfócitos T helper (LTh) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; WIECZOREK et al., 2017). Essas moléculas são pobremente expressas no sistema nervoso central (ROMO-GONZÁLEZ; CHAVARRÍA; PÉREZ-H, 2012).

Algumas características estruturais são comuns entre as moléculas HLA de classe I e II. Ambas são constituídas por uma fenda de ligação a peptídeos, um domínio tipo imunoglobulina (Ig) e domínios transmembrana e citoplasmáticos. O peptídeo a ser apresentado estabiliza a ligação entre as cadeias alfa e beta das moléculas HLA e apenas uma molécula HLA montada, contendo todos seus componentes pode ser expressa na superfície celular.

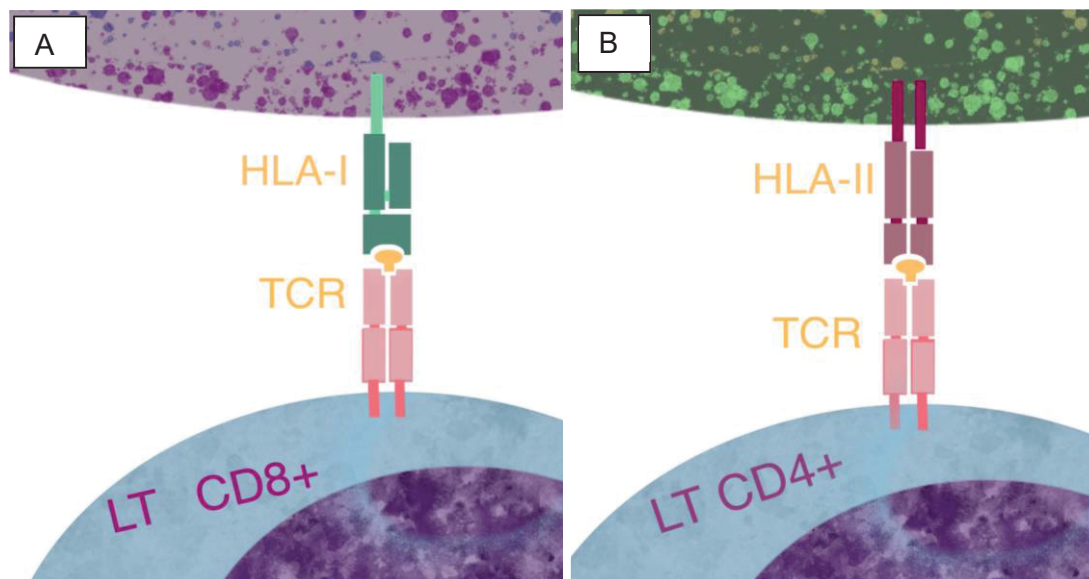
As duas paredes da fenda de ligação a peptídeos são constituídas por α -hélices pareadas que repousam sobre uma base de oito cadeias de folhas β (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). As α -hélices e folhas β são os resíduos polimórficos variantes dentro de diferentes alelos do HLA e que se ligam ao peptídeo a ser apresentado às células T. As células T interagem tanto com o peptídeo apresentado quanto com as α -hélices da molécula de HLA (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

O domínio tipo Ig são porções não polimórficas do HLA e ligam-se, de acordo com a sua classe, às moléculas CD4 ou CD8 das células T.

As moléculas HLA de classe I (Figura 2-A) são compostas por uma cadeia α (cadeia alfa pesada, formada pelos segmentos $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$) ligada à microglobulina $\beta 2$ não polimórfica (cadeia beta leve). Os segmentos $\alpha 1$ e $\alpha 2$ são polimórficos e formam a fenda de ligação a peptídeos. Tanto o segmento $\alpha 3$ quanto a porção microglobulina $\beta 2$ não são polimórficos, dobram-se formando um domínio tipo Ig que interage com a molécula CD8 e são invariantes entre todas as moléculas da classe I. O segmento $\alpha 3$ continua-se em uma porção transmembrana e uma intracelular que ancoram a molécula na membrana plasmática. A microglobulina $\beta 2$ não é codificada por um gene presente no MHC (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

As moléculas HLA de classe II (Figura 2-B) possuem uma cadeia α e uma β , ambas codificadas pelo MHC; cada cadeia possui dois segmentos ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\beta 2$). Os segmentos $\alpha 1$ e $\beta 1$ são polimórficos e compõe a fenda de ligação ao peptídeo. Os segmentos $\alpha 2$ e $\beta 2$ são não polimórficos, ou seja, não variam entre alelos de um gene da classe II. Estes segmentos dobram-se em domínios de Ig para ligar-se à proteína CD4, continuam-se em resíduos transmembranares e terminam em curtas caudas citoplasmáticas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 2 - Apresentação de antígenos pelas moléculas de HLA das classes I e II.



FONTE: (O Autor, 2021)

Legendas: A- Apresentação de antígeno pela molécula de HLA da classe – I ao receptor da célula T (TCR): A fenda de apresentação de antígenos é composta pelos segmentos polimórficos $\alpha 1$ e $\alpha 2$ e intimamente ligados (aqui representados como uma única unidade), o segmento $\alpha 3$ continua-se como uma porção transmembrana e junto com a unidade $\beta 2$ interage com a molécula CD8 presente nos linfócitos T citotóxicos. A molécula de HLA-I está presente na superfície de praticamente todas as células nucleadas e apresentam antígenos intracelulares. B - Apresentação de antígeno pela molécula de HLA da classe – II ao receptor da célula T (TCR): a molécula é composta por quatro segmentos, $\alpha 1$ e $\beta 1$ compõem a fenda de apresentação de antígenos enquanto $\alpha 2$ e $\beta 2$ ancoram-se na membrana das células apresentadoras de antígeno além de ligar-se à proteína CD4 dos linfócitos T *helper* ao apresentarem antígenos extracelulares.

2.3.1 Moléculas HLA de classe I: processamento e apresentação de antígenos.

As moléculas HLA de classe I clássicas dos *loci*, HLA-A, HLA-B e HLA-C apresentam afinidades por peptídeos diferentes, porém apresentam uma via comum para seu processamento e apresentação. Inicialmente, os antígenos do patógeno intracelular são degradados a peptídeos pelo proteasoma, uma protease citoplasmática. A ação desta enzima pode ser influenciada pela presença de interferons ou de acordo com a célula hospedeira, aumentando a produção de peptídeos com aminoácidos C-terminal e, portanto, a afinidade do peptídeo com a molécula HLA.

A seguir, estes peptídeos são translocados até o retículo endoplasmático pelo transportador associado a processamento de antígeno (TAP). O TAP humano transporta principalmente peptídeos com 8 a 11

aminoácidos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; ANDROLEWICZ; CRESSWELL, 1996). Aminoácidos longos demais podem ser podados em seu terminal amino pelas peptidases ER ERAP1 e ERAP2 (CHEN et al., 2016). Dentro do endossomo, o peptídeo também pode ser fragmentado pela IRAP (aminopetidase regulada pela insulina), esta enzima está associada à apresentação cruzada de antígenos (SAVEANU et al., 2009).

O acoplamento do peptídeo à molécula HLA ocorre após a ligação da chaperona tapasina ao complexo TAP-peptídeo. Os peptídeos com maior afinidade à tapasina terão maior chance de seleção. Na sequência, a tapasina liga-se à molécula de HLA, a força de interação molecular resultante determina a abertura da fenda de ligação peptídica e liberação do peptídeo ligado à tapasina. Peptídeos com alta afinidade pela molécula HLA ligam-se a ela fortemente. Ao se ligar à molécula HLA o peptídeo perde sua ligação com a tapasina, o que resulta no fechamento da fenda da molécula HLA e liberação da tapasina (FISSETTE et al., 2016). Com a montagem completa da molécula HLA e seu acoplamento ao peptídeo, essa torna-se suficientemente estável e é direcionada à superfície celular para apresentação do antígeno.

As moléculas HLA não clássicas de classe I HLA-E, HLA-F e HLA-G apresentam polimorfismo limitado e possuem outras funções de sinalização além da apresentação de antígeno (KELLY; TROWSDALE, 2017). A molécula HLA-E pode prevenir a morte celular intermediada por células *natural-killer* (NK) ou sinalizar infecção viral através da diminuição de sua expressão na superfície celular (sinal conhecido como "*missing-self*"). A molécula HLA-G está associado à tolerância do organismo materno ao feto ao influenciar a função de células NK. Pouco se conhece sobre a função da molécula HLA-F, algumas hipóteses as relacionam à apresentação cruzada e ativação de células NK (BURIAN et al., 2016).

2.3.2 Moléculas HLA de classe II: processamento e apresentação de antígenos.

As moléculas HLA de classe II clássicas, HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR apresentam principalmente antígenos extracelulares. Estes antígenos são endocitados e posteriormente degradados nos endossomos por proteases específicas. Estes endossomos terminam por fundir-se em lisossomos ricos em moléculas HLA de classe II chamados de MIIC (compartimento do HMC-II). Os MIIC contêm todos os componentes necessários para a associação peptídeo e molécula HLA de classe II: as proteinases necessárias, as moléculas HLA de classe II, a cadeia invariante (Ii) e o HLA-DM (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

As moléculas HLA de classe II são sintetizadas no retículo endoplasmático e transportadas aos endossomos com suas fendas de ligação do peptídeo ocupadas pela cadeia Ii (THIBODEAU; MOULEFERA; BALTHAZARD, 2018). A cadeia Ii promove o dobramento correto e a estabilização da molécula HLA de classe II até sua ligação ao peptídeo a ser apresentado (THIBODEAU; MOULEFERA; BALTHAZARD, 2018). No endossomo, a cadeia Ii é clivada por proteases a um peptídeo de cadeia invariante associado à classe II (CLIP). Em seguida, o CLIP é removido através da molécula HLA-DM, que não é polimórfica, é codificada pelo MHC e tem uma estrutura semelhante às moléculas HLA clássicas de classe II. A molécula HLA-DM proporciona a substituição do CLIP por peptídeos que tenham maior afinidade pela fenda (MELLINS; STERN, 2014). A atividade da molécula HLA-DM é moderada pela molécula HLA-DO, que tem uma estrutura semelhante às moléculas HLA-DP, DQ e DR e que influencia o repertório de peptídeos a ser apresentado pelas moléculas HLA de classe II (GUCE et al., 2013). Após sua devida acomodação na fenda, o peptídeo pode ser clivado ao seu tamanho final, normalmente de 10 a 30 aminoácidos.

2.4 Interação fármaco- molécula HLA-linfócitos T

Fármacos são haptenos, moléculas consideradas pequenas demais para serem processadas e apresentadas pelas moléculas HLA (CHEN et al.,

2018). Quatro mecanismos foram propostos para explicar a interação entre os fármacos, a molécula HLA e a resposta das células T: a) Hapteno/pro-hapteno, b) Conceito p-i; c) Alteração de repertório de peptídeos e d) Alteração de repertório dos receptores das células T.

1) Hapteno/pro-hapteno (Figura 3- A)

De acordo com este mecanismo, o fármaco ou seu metabólito (hapteno/pro-hapteno) são muito pequenos para serem imunogênicos, porém ao se ligarem a uma proteína endógena ou peptídeo, geram um produto haptênizado capaz de ativar a resposta imune. Este produto é processado como antígeno e apresentado pela molécula HLA (POHL et al., 1988). Este mecanismo já foi demonstrado em reações imunomediadas à penicilina (LEVINE; OVARY, 1961) e ao sulfametoxazol (NAISBITT et al., 2001).

2) Conceito p-i (interação farmacológica com os receptores imunes, Figura 3- B. Nesta situação, o fármaco não é processado como antígeno, mas ativa a resposta celular T ao ligar-se de forma não covalente ou ao próprio receptor da célula T (p-i direta), como se fosse o alvo de sua ação, ou se ligar à molécula HLA (p-i indireta). O tipo de peptídeo ligado à molécula HLA e processado como o antígeno não parece ser relevante (SCHNYDER; PICHLER, 2009). Esse mecanismo pode ser o responsável em casos de hipersensibilidade de início rápido, já que o fármaco não precisa ser processado como antígeno para determinar a resposta imune celular (BHARADWAJ et al., 2012). Esse mecanismo também já foi demonstrado para o sulfametoxazol (SCHNYDER et al., 1997; ZANNI et al., 1998), lidocaína (ZANNI et al., 1998), lamotrigina (NAISBITT et al., 2003a) e para a carbamazepina, em associação com a molécula HLAB*15:02 (WEI et al., 2012).

3) Alteração de repertório de peptídeos (Figura 3- C).

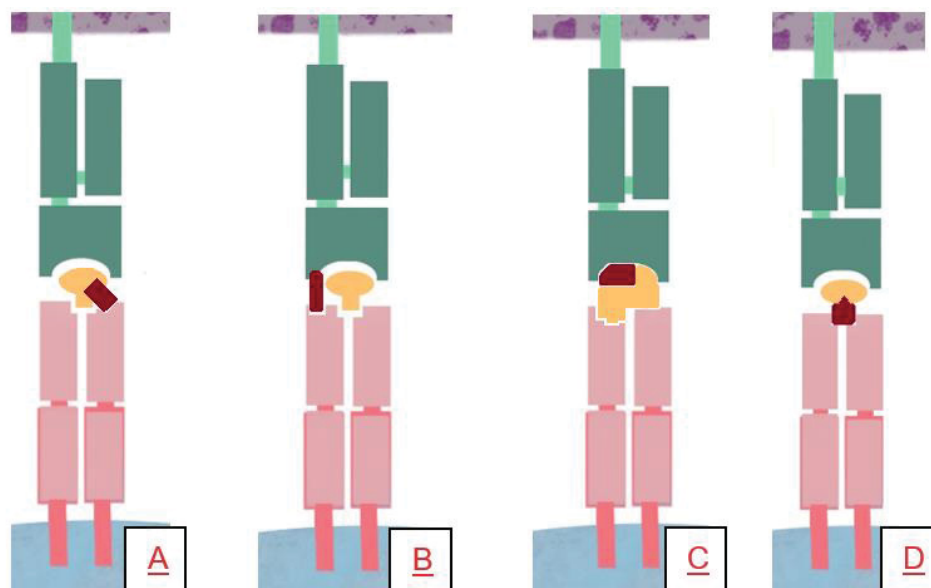
Segundo este mecanismo, o fármaco liga-se à fenda de ligação do peptídeo, alterando sua conformação estrutural, de forma a criar o

equivalente a um novo alelo HLA. Como consequência, a nova molécula HLA passará a ter uma maior afinidade com um conjunto diferente de peptídeos, alterando o repertório de peptídeos a serem apresentados (OSTROV et al., 2012). Esta interação já foi demonstrada entre o abacavir e a molécula HLA-B*57:01 (OSTROV et al., 2012) e para o 10,22-epóxido de carbamazepina e a molécula HLA-B*15:02 (SIMPER et al., 2018).

4) Alteração de repertório de receptores de células T (Figura 3- D).

O fármaco interage diretamente com o receptor da célula T (TCR), sem a participação da molécula HLA. Após esta interação, o fármaco altera a conformação do TCR de forma que este passa a reconhecer como não próprios os peptídeos próprios apresentados pela molécula HLA (CHEN et al., 2018).

Figura 3 - Mecanismos de interação entre fármaco e molécula de HLA.



FONTE: O Autor (2021)

Legendas: A molécula de HLA está representada em verde e o TCR, em rosa. Os peptídeos a serem apresentados em laranja e os fármacos em vinho. A- Hapteno/prohapteno: o fármaco liga-se à proteína a ser apresentada. B – Conceito p-i: o fármaco liga-se diretamente ao HLA em um sítio que interfere na ligação ao TCR. C – Alteração de repertório: o fármaco liga-se à fenda de ligação de peptídeo, modificando o peptídeo que é apresentado pela molécula de HLA e D: Alteração de repertório de TCR: o fármaco liga-se diretamente ao TCR, modificando os peptídeos apresentados pela molécula de HLA que são reconhecidos pelos linfócitos.

Além da forma de interação entre o fármaco e a molécula HLA, outros elementos inerentes às reações de hipersensibilidade são determinantes para que o quadro evolua para uma reação cutânea à droga e culmine ou não em seus fenótipos graves. A forma de metabolização do fármaco, a linhagem de linfócitos T recrutados, a presença de proteínas com afinidade ao fármaco ou a seu metabólito e a forma de regulação do sistema imune são algumas das variáveis determinantes do quadro. É possível que a variação destes elementos explique também por que a relação entre o sistema HLA e RCA não é universal, mas sim restrita a determinados grupos étnicos.

2.5 MACs e RCA.

Muitos fármacos são reativos a proteínas e podem ligar-se à molécula HLA. Alternativamente quem se liga à molécula HLA é o metabólito reativo do fármaco. Entre os MACs, aqueles que contém ao menos um anel aromático em sua fórmula molecular estão significativamente associados a maior risco de reação do tipo I (ROR 2,15; 95% CI 1,23, 3,78) e do tipo IV (ROR 6,06; 95% CI 3,41, 10,75) (HANDOKO et al., 2008). Sugere-se que esta associação deva-se à imunogenicidade de metabólitos intermediários como terminais 5-carboxamidas do anel tricíclico (WEI et al., 2012) e ao óxido de areno comum a estes fármacos (SPIELBERG et al., 1981). Nos casos em o metabólito reativo é o responsável pela RCA, é possível que a metabolização da droga ocorra no mesmo tecido afetado pela reação adversa, já que a maior parte destes metabólitos apresenta meia vida curta (SHARMA et al., 2018). A lamotrigina é um exemplo dos poucos fármacos comprovadamente metabolizadas na pele (CHEN et al., 2010)

Os metabólitos reativos, em sua maior parte, são formados por oxidação, sobretudo através da ação das enzimas da família do citocromo P450 (CYPs). Embora a atividade destas enzimas na derme seja baixa, algumas CYPs são específicas da derme e não apresentam expressão hepática (SHARMA; UETRECHT, 2014). As enzimas CYP1A1, 1B1 e 2E1 já foram identificadas nas células de Langerhans, as células dendríticas da epiderme (BARON et al., 2008) e também em fibroblastos, melanócitos e queratinócitos (SAEKI et al., 2002). Na derme, epiderme e especificamente

em queratinócitos, outras enzimas metabolizadoras além das CYP já foram encontradas, como as sulfotransferases, N-acetiltransferases, UDP-glucoroniltransferases e flavin monooxigenase (HU et al., 2010).

Desta forma, os metabólitos reativos conjugados a proteínas intracelulares específicas deste tecido poderiam ser apresentados pela molécula HLA de classe I das células epiteliais onde foram metabolizados. Isso iniciaria uma cascata inflamatória direcionada a este tecido. Alternativamente, a droga poderia ter uma afinidade intrínseca a proteínas ou peptídeos específicas da pele apresentadas pela molécula HLA, ativando a cascata imune de acordo com outros modelos de interação fármaco-HLA-LT. Além disso, é possível que as peculiaridades da resposta imunológica inata e adaptativa cutânea sejam reguladas pelo próprio queratinócito, uma célula apresentadora de antígenos “não-profissional” detentora de moléculas HLA de classe II (SHARMA; UETRECHT, 2014). Por fim, após a interação do fármaco com a molécula HLA, uma cascata de eventos imunológicos incluindo ativação de LTc, LT regulatórios (LT-reg) e secreção de citocinas inflamatórias é necessária para o desenvolvimento de RCA.

2.6 Fisiopatologia

As reações de hipersensibilidade a fármacos são principalmente mediadas por reações imunológicas do tipo IV, de acordo com Gell e Coombs. Os subtipos de reação do tipo IV, de a IVa a IVd estão associadas a diferentes apresentações clínicas das RCAs. O tipo IVa corresponde a uma reação do tipo Th1 cuja principal célula efetora é o macrófago, com secreção de interferon gama (IFN- γ) e consequente resposta pró-inflamatória através do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-12 (IL-12). Por sua vez, o tipo IVb associa-se a resposta do tipo Th-2 em que IL-4, IL-13 e IL-5 promovem a expansão de células B e produção de IgE e IgG4 bem como ativação de eosinófilos. Nas reações do tipo IVc, a principal célula efetora é o linfócito T, que exerce efeito citotóxico direto mediado por granulosina, granzima B e receptores Fas. As reações do tipo IVd são mediadas pela IL-8 (CXCL8) e LT produtoras de fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (BIRCHER, 2012; HOETZENECKER et al., 2016; PICHLER, 2007; PICHLER

et al., 2010). A fisiopatologia básica das principais RCA, de acordo com a classificação de Gell e Coombs está resumida na Tabela 3.

Tabela 3 - Fisiopatologia básica das principais RCAs.

Gell-Coombs	Tipo IVa	Tipo IVb	Tipo IVc	Tipo IVd
Mecanismo	LTh1 (IFN- γ e TNF α)	LTh2 (IL-5, IL4/IL-13)	LTc (Perforina/granzima B, granulosa, Fas)	LT (CXCL8, IL17, GM-CSF)
Antígeno	Estimulação direta do LT ou através do HLA		HLA-I (antígeno intracelular) ou estimulação direta do LT	Antígeno solúvel (via HLA ou estimulação direta do LT)
Células efectoras	Macrófagos	Eosinófilos	LT	neutrófilos

RCA	Eczema de contato	Exantema maculopapular	DRESS	Exantema bolhoso (SJS/NET)	Exantema pustular (PEGA)
------------	-------------------	------------------------	-------	----------------------------	--------------------------

(FONTE: Adaptado de HORCAJADA-REALES; PULIDO-PÉREZ; SUÁREZ-FERNÁNDEZ, 2016; LERCH; PICHLER, 2004)

Frequentemente vários destes mecanismos imunológicos ocorrem juntos ou em sequência, sendo que o mecanismo predominante determina a forma de apresentação da RCA (HOETZENECKER et al., 2016; LERCH; PICHLER, 2004). Assim, o exantema maculopapular pode ser a única manifestação da RCA ou ser um sinal inicial de suas formas mais graves, como SJS, NET ou DRESS. Da mesma forma, os fenótipos de RCA também podem apresentar sobreposição clínica (CASAGRANDA et al., 2017; GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2019; HORCAJADA-REALES; PULIDO-PÉREZ; SUÁREZ-FERNÁNDEZ, 2018; PINTO GOUVEIA et al., 2016), sugerindo a ocorrência concomitante de mais de um mecanismo imunológico.

2.6.1 SJS/NET (Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica)

A morte de células epidérmicas ocorre por necrose e apoptose com consequente alteração morfológica e da adesão entre queratinócitos que culmina com a separação entre derme e epiderme (KINOSHITA; SAEKI, 2016). Este processo ocorre predominantemente através da ação de LTc, monócitos/macrófagos e células NK. Histologicamente, a SJS/NET é caracterizada pela presença de bolhas subepidérmicas associadas a áreas de necrose epidérmica confluyente porém com pobre infiltrado linfocítico perivascular (ORIME, 2017). O baixo número de LTc encontrados em biópsias cutâneas de pacientes com SJS/NET sugere que a intervenção de mediadores solúveis pode ser essencial para a amplificação da apoptose de queratinócitos (NASSIF et al., 2004).

A apoptose, por sua vez, pode ser iniciada de forma intrínseca ou extrínseca. A forma intrínseca é ativada por metabólitos tóxicos eletrofilicos produzidos pelo queratinócito levando a dano mitocondrial, produção de espécies reativas de oxigênio e TNF α (KINOSHITA; SAEKI, 2016). A via extrínseca é secundária à ação dos linfócitos T incluindo interação ligante Fas-FasL, a via da perforina-granzima B e a via induzida por granulosina (KINOSHITA; SAEKI, 2016).

A morte dos queratinócitos através da liberação de granulosina por linfócitos citotóxicos e células NK é um mecanismo particularmente importante na SJS/NET (CHEN et al., 2018). Além disso, a concentração de granulosina e IL-15 estiveram correlacionadas com a gravidade da SJS/TEN, a IL-15 esteve associada a mortalidade (SU et al., 2017).

O receptor para morte celular FasL é expressado por LTh e NK e queratinócitos (KINOSHITA; SAEKI, 2016). A FasL liga-se à proteína Fas na membrana da célula alvo, induzindo à apoptose (TOHYAMA; HASHIMOTO, 2012). Queratinócitos e células mononucleares também produzem sFasL, uma proteína citotóxica solúvel que induz apoptose ao ligar-se à Fas na membrana da célula alvo. O aumento de sFasL já foi detectado no soro de pacientes que evoluíram para SJS/NET (MURATA; ABE; SHIMIZU, 2008; STUR; KARLHOFER; STINGL, 2007) ou exantema maculopapular (STUR; KARLHOFER; STINGL, 2007), mas não em pacientes com exantema viral

(STUR; KARLHOFER; STINGL, 2007). Sua concentração é maior no fluido das bolhas de pacientes com NET do que em pacientes queimados (NASSIF et al., 2004). Por outro lado, sFasL também já foi associado a desenvolvimento de lesão hepática associada ao exantema e não à lesão cutânea em si (TOHYAMA et al., 2009).

Perforina é uma proteína produzida por LTc e células NK. Ela se liga à membrana celular da célula a ser executada e forma um complexo proteico responsável pela formação de um poro através do qual as granzimas entram, clivam as caspases e induzem apoptose (KINOSHITA; SAEKI, 2016). A granzimosina, por sua vez, é uma molécula com carga negativa secretada por LTc, e células NK e NKT. Ao ligarem-se à membrana celular carregada positivamente, a granzimosina determina seu rompimento, a dano mitocondrial e morte celular (TOHYAMA; HASHIMOTO, 2012).

Além de ação sobre o complexo HLA-TCR, o fármaco ou seu metabólito reativo ligado à proteína pode levar a lesão celular e à liberação de moléculas de padrão associado a dano (DAMP - *Damage-associated molecular patterns*) (SHARMA et al., 2018). Ao entrar em contato com os receptores Toll das células dendríticas, as DAMP são capazes de ativar os inflamassomos (SHARMA et al., 2018). Por sua vez os inflamassomos levam à secreção das interleucinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18 e possivelmente ao desenvolvimento de exantema cutâneo (WESTON; UETRECHT, 2014). Citocinas pró-inflamatórias como Interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), (CAPRONI et al., 2006; NASSIF et al., 2004) interleucina (IL)-10 e IL-18 (NASSIF et al., 2004) bem como IL-2, IL-5 e IL-13 (CAPRONI et al., 2006) são encontrados em abundância no fluido de bolhas de pacientes com SJS/NET.

Estas vias possivelmente ocorrem em paralelo. Sugere-se que LTc CD8+ ativados contra os fármacos através da interação com HLA-I secretam INF- γ , resultando na ativação de queratinócitos. Por sua vez, os queratinócitos tornam-se vulneráveis a apoptose mediada pelo HLA-I, perforina e granzima-B. A liberação de TNF- α e sFasL por outro lado, ativa os mecanismos epidérmicos de defesa inata, contribuindo para a morte celular (NASSIF et al., 2004).

2.6.2 DRESS (Reação a Droga com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos)

Embora o DRESS seja tradicionalmente considerado uma reação do tipo IVb, com predomínio de atividade Th2, tanto linfócitos CD4+ quanto CD8+ são consideradas células efetoras nesta síndrome (NISHIO et al., 2007; PETER et al., 2017).

A resposta citotóxica parece ser regulada por LT CD4+ FoxP3 residentes na pele, e esta linhagem celular limita a gravidade do quadro cutâneo (PETER et al., 2017). Além disso, esses linfócitos modulam a ação dos LT CD8+ de memória residentes no tecido (T_{RM}), responsáveis por esquadrihar queratinócitos em busca dos antígenos virais aos quais foram previamente ativados. Acredita-se que os CD8+ T_{RM} , por sua vez, apresentam uma alta reatividade cruzada a apresentação de antígenos de fármacos (SHIOHARA et al., 2015). Enquanto a adequada modulação dos CD8+ T_{RM} contribui para um controle da carga viral, sua ativação excessiva pode levar a um dano tecidual extenso. Por outro lado, a ação modulatória dos CD4+ FoxP3 LT_{REG} pode ser deletéria enquanto uma menor ativação de CD8+ T_{RM} contribui para a sobrevivência de vírus invasores, levando à infecção crônica ou reativação viral (SHIOHARA et al., 2015; SHIOHARA; KANO, 2017). Esse mecanismo é compatível com a evolução clássica da síndrome, cuja apresentação ocorre tardiamente, em geral entre três semanas a três meses após o início da medicação e com recrudescimento das lesões cutâneas três a quatro dias após a suspensão do fármaco (SHIOHARA et al., 2015). Esta piora paradoxal, bem como a positividade de testes sorológicos e de PCR, pode reforçar a hipótese errônea de infecção viral como etiologia do exantema e da febre.

Observa-se, desta forma, um quadro caracterizado por pouca necrose de queratinócitos, expansão de LT CD4+ FoxP3+ circulantes e na derme bem como reativação de infecções por herpes vírus, particularmente HHV-6 e 7, EBV e CMV (MORITO et al., 2014; PETER et al., 2017; PICARD et al., 2010; TAKAHASHI et al., 2009) A resposta LT_{REG} , no entanto, pode esgotar-se, facilitando o desenvolvimento de doenças autoimunes meses ou anos após o episódio de DRESS (SHIOHARA et al., 2015; TAKAHASHI et al., 2009). Em contraste, pacientes que evoluem para SJS/NET apresentam um defeito funcional em LT_{REG} , na fase aguda, com atividade CD8+ excessiva e extenso dano tecidual, e recuperação desta atividade após resolução clínica do quadro

(TAKAHASHI et al., 2009). A reativação viral, especificamente por Epstein Barr vírus foi observada em pacientes na fase aguda do SJS mas não de NET (SHIOHARA et al., 2015), esse fenômeno possivelmente está ligado a proporção de atividade CD8+.

Picard et al. observou a reativação de infecções herpéticas em 76% dos 40 pacientes acometidos por DRESS. A reativação viral neste estudo ocorreu de forma dose dependente com a medicação culpada. Nestes casos, observou-se a presença de LT CD8+ ativados contra antígenos herpéticos. Esses linfócitos erroneamente atacavam múltiplos órgãos, com secreção de TNF- α e IFN- γ tanto no sangue quanto nos órgãos alvo (PICARD et al., 2010). Além disso, foi observado o aumento da transcrição da IL-17, associada a eosinofilia, linfocitose, linfadenopatia e acometimento pulmonar (PICARD et al., 2010). In vitro, a reativação viral após incubação com alupurinol, carbamazepina ou sulfametoxazol foi observada apenas em amostras de sangue de pacientes acometidos por DRESS, mas não dos controles saudáveis (PICARD et al., 2010).

O aumento dos níveis de IL-5 mediado por linfócitos T ativados, eotaxinas e quimiocina ativada-regulada pelo timo (TARC/CCL17) são responsáveis pelo típico recrutamento de eosinófilos (CHOQUET-KASTYLEVSKY et al., 1998; MUsETTE; JANELA, 2017; OGAWA et al., 2013). A degranulação dos eosinófilos está associada a lesão de múltiplos órgãos, particularmente fígado, coração e pulmão (MUsETTE; JANELA, 2017).

2.7 Farmacogenômica, medicina personalizada e RCA associada a MAC.

A farmacogenética dedica-se ao estudo da variabilidade de resposta a fármacos em decorrência de genes específicos. Embora este termo tenha sido cunhado na década de 50, por Vogel, (PIRMOHAMED, 2001) foi apenas após o mapeamento do genoma humano, nos anos 2000 que seu uso na assistência médica foi vislumbrado mais concretamente (HINES; MCCARVER, 2006). Concomitantemente, o termo farmacogenômica tem sido cada vez mais presente na literatura médica, representando o estudo de vários genes ou de todo o genoma sobre o efeito de cada fármaco. A introdução da

farmacogenética e da farmacogenômica alavancou o desenvolvimento da medicina personalizada (HINES; MCCARVER, 2006; MIRSADEGHI; LARIJANI, 2017; TRENT et al., 2013; VALDES; YIN, 2016). Esta, por sua vez, tem por objetivo uma abordagem terapêutica sob medida para um determinado indivíduo, otimizando eficácia e segurança do tratamento.

Neste contexto, a descrição da associação entre a molécula HLA B*15:02 e a ocorrência de SJS desencadeada por carbamazepina em chineses Han (CHUNG et al., 2004) foi um marco no estudo da farmacogenética das RCA por MACs. Neste estudo, 100% dos pacientes acometidos por SJS secundária a carbamazepina possuíam a molécula HLA B*15:02, contra três por cento dos pacientes tolerantes a carbamazepina e 8,6% dos controles normais (CHUNG et al., 2004). Ao longo dos anos seguintes a associação entre esse alelo e a ocorrência de SJS por carbamazepina foi confirmada em outras populações entre os chineses (CHONG et al., 2014; GENIN et al., 2014; SHI et al., 2017; WANG et al., 2011), entre malaios (CHANG et al., 2011), indianos (MEHTA et al., 2009) e tailandeses (LOCHARERNKUL et al., 2008). Por outro lado esta mesma associação não foi observada em um estudo envolvendo europeus, no qual o alelo B*15:02 só foi encontrado entre pacientes europeus de origem asiática (LONJOU et al., 2008). Lonjou sugeriu, então, que o alelo B*15:02 não é um marcador universal de RCA por carbamazepina, mas sim restrito a determinados grupos étnicos. A ausência de associação entre SJS por carbamazepina e o alelo B*15:02 entre outros grupos étnicos incluindo europeus, japoneses e mexicanos com uma frequência populacional baixíssima deste alelo (ALFIREVIC et al., 2006; AN et al., 2010; FRICKE-GALINDO et al., 2014; KANIWA et al., 2010) reforça a teoria proposta por Lonjou.

Com o aumento do interesse científico pela farmacogenética da RCA, a associação entre outros alelos, outros fármacos e RCA foram publicadas. O mesmo alelo B*15:02, por exemplo, já foi associado a RCA por outros MACs. Ademais, a associação entre alelos de HLA e RCA tem mostrado especificidade não apenas para determinados MACs e etnia mas também para fenótipo clínico de RCA. O APÊNDICE 1 resume as associações entre alelo de HLA, MAC, RCA e etnia já publicadas até o momento.

Desde 2008 o FDA recomenda, antes do uso da carbamazepina, a investigação do alelo B*15:02 em pacientes dos grupos étnicos com maior prevalência deste alelo. Essa conduta de fato já foi demonstrada eficaz para eliminar os casos de SJS/NET entre os 4877 pacientes candidatos ao uso de carbamazepina em um estudo Taiwanês (CHEN et al., 2011) e adultos asiáticos moradores dos Estados Unidos (CHOI; MOHIT, 2019). Por outro lado, após esta recomendação, o número total de novos usuários de carbamazepina entre pacientes de grupos de risco caiu 82% em Taiwan, sendo que apenas um quarto dos novos usuários eram testados para o alelo B*15:02 (LIN et al., 2018). Este fato sugere que os avanços em farmacogenética ainda estão distantes de uma aplicação ampla e direta no cotidiano médico e que evitar o fármaco acaba sendo uma conduta preferida a solicitar a testagem de alelos isolados associados a fármacos e etnias tão específicas. Entretanto, com o desenvolvimento de novas tecnologias para o sequenciamento genético, o custo desta ferramenta tem caído continuamente desde o primeiro sequenciamento genômico completo em 2000, estimado em 100 milhões de dólares, (WETTERSTRAND KA, 2018) para cerca de \$1000 em 2013 (TRENT et al., 2013). Estima-se que com a diminuição dos custos de sequenciamento de DNA este recurso diagnóstico se tornará cada vez mais corriqueiro na prática clínica, inclusive para uso em grandes populações pelos sistemas de saúde, sobretudo na medicina preventiva e personalizada (BEIGH, 2016). Neste cenário e considerando a relação entre alelo de HLA e vários fármacos além da necessidade comum de troca de fármacos durante o tratamento de um paciente com epilepsia é razoável pressupor que a genotipagem do sistema HLA poderá ter um custo-benefício melhor do que testar alelo por alelo. Para a aplicação deste recurso no Brasil, porém, é necessário antes estabelecer a relação entre alelo HLA e RCA por MACs na nossa população, tão rica em etnias e miscigenação e que, bem como a maior parte dos povos americanos, ainda não foi investigada neste tema.

3 HIPÓTESE

Existe associação entre a ocorrência de reação cutânea adversa a medicamentos anticrise e alelos de HLA na população brasileira.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Identificar se o sistema HLA influencia o desenvolvimento de RCA na população atendida nas unidades e serviços envolvidos neste estudo.

4.2 Específicos

Identificar quais MACs estão mais frequentemente associados ao desenvolvimento de RCA na população em estudo.

Identificar possíveis associações de alelos do sistema HLA de susceptibilidade ou resistência ao desenvolvimento de RCA;

Identificar possíveis marcadores genéticos do sistema HLA de risco ou resistência ao desenvolvimento de RCA;

5 METODOLOGIA

Este é um estudo observacional do tipo caso-controle. Os casos foram identificados tanto de forma prospectiva no ambulatório de epilepsia refratária do CHC-UFPR quanto por busca ativa de pacientes com história de RCA identificada por CID de internamento, alerta de alergia a fármacos e contato direto do médico assistente. Foram incluídos pacientes usuários de MACs em acompanhamento nos seguintes Centros de Atendimento de Epilepsia, da Cidade de Curitiba-PR: a) Complexo Hospital de Clínicas da UFPR (CHC-UFPR), b) Hospital Infantil Pequeno Príncipe (HPP), c) no Hospital Universitário Cajuru ou (HUC) / Hospital Marcelino Champagnat (HMC). O grupo controle foi constituído por pacientes doadores de medula óssea cadastrados no Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME).

O projeto foi submetido ao comitê de ética do CHC-UFPR, aprovado sob o parecer de número 2.991.988 e posteriormente analisado e aprovado pelo comitê de ética dos demais centros coparticipantes (Pareceres de número 3.498.632 [PUC – HUC/HMC] e 3.475.750 [HPP]). Os dados do REDOME foram incluídos após aprovação do estudo pela diretoria da entidade. Para visualização dos pareceres, vide ANEXO 3.

A primeira aprovação no comitê de ética ocorreu no ano de 2011, nesta época iniciou-se um movimento de farmacovigilância no ambulatório de epilepsia refratária no CHC-UFPR. Todos os casos de RCA por MAC identificados a partir de então foram registrados em prontuário pela equipe assistente. Contudo, foi apenas a partir de 2018, quando a tipificação dos genes de HLA dos pacientes desta pesquisa foi viabilizada graças ao estabelecimento da colaboração da Universidade Johns-Hopkins, que os demais centros de atendimento em epilepsia foram incluídos nesta pesquisa. Também foi a partir de 2018 até fevereiro de 2020 que todos os dados até então levantados no ambulatório de epilepsia refratária do CHC-UFPR foram revisados pela pesquisadora principal, com nova coleta de amostras de sangue quando necessário, e que todos os pacientes com epilepsia e sem história de RCA (grupo RCA-) foram recrutados.

Assim, o levantamento dos sujeitos com história de RCA atendidos nestes hospitais foi obtido através de:

a. Revisão dos prontuários dos pacientes em atendimento no ambulatório de epilepsia refratária do CHC-UFPR;

b. Busca em registros eletrônicos das internações dos hospitais CHC-UFPR, HUC e HMC através dos Código Internacional das Doenças (CID-10) L-51, eritema polimorfo e L50, urticária.

c. Busca nos registros eletrônicos de alerta para reações alérgicas provocadas por MACs relatadas pelo paciente, disponíveis nos prontuários do HMC.

d. Contato direto do médico assistente com a pesquisadora na ocorrência de um quadro agudo de farmacodermia ou identificação de um paciente com história de RCA em atendimento nestes hospitais.

Quando o caso era identificado pela revisão dos prontuários dos pacientes em atendimento ambulatorial o paciente era convidado a participar do estudo no mesmo momento, durante a espera para a consulta.

Quando o caso era identificado através de busca nos registros eletrônicos hospitalares o paciente era abordado na ocasião de sua próxima consulta, exame ou procedimento agendados ou por telefone, se nenhum agendamento fosse encontrado para aquele paciente.

Os médicos assistentes dos hospitais participantes foram informados da pesquisa diretamente pela pesquisadora ou através de cartazes informativos afixados nas unidades e ambulatórios de neurologia, neurocirurgia e dermatologia, unidades de tratamento intensivo e pronto atendimento (APÊNDICE 2). Quando identificado durante atendimento médico, o paciente era convidado imediatamente a participar do estudo. Uma vez que o paciente aceitasse a entrevista, a pesquisadora era acionada pelo médico assistente. Caso a entrevista com a pesquisadora não pudesse ser realizada imediatamente, o telefone do paciente era obtido com o seu consentimento ou, nos casos de pacientes internados, a entrevista era realizada mais tarde no mesmo internamento.

Os sujeitos controles com epilepsia (RCA-) foram recrutados durante o período de espera para consulta de rotina no ambulatório de epilepsia refratária do CHC-UFPR.

Com o consentimento do paciente, uma breve entrevista era realizada para determinar a presença ou não dos critérios de inclusão e exclusão deste estudo. No caso dos pacientes abordados pelo telefone, sem agendamento futuro em seu hospital, que apresentavam os critérios de inclusão, nenhum critério de exclusão e desejo de participar do estudo, um encontro com a pesquisadora em um dos hospitais participantes, em um dia conveniente para o paciente era agendado. Quando necessário, as despesas do paciente com deslocamento e alimentação eram financiadas pela pesquisadora.

5.1 Critérios de inclusão

Grupo de casos (RCA+):

Pacientes com história de RCA por MACs foram incluídos se todos os critérios abaixo estiverem presentes:

1. Início da RCA dentro de 12 semanas do início do MAC.
2. Remissão completa do quadro cutâneo apenas após a suspensão do MAC.
3. RCA reconhecida por:
 - (a) diagnóstico médico durante o quadro clínico agudo;
 - (b) registro do quadro em prontuário, incluindo sinais cutâneos, tempo de início do MAC, evolução dos sintomas após suspensão do fármaco ou
 - (c) reconhecimento pelo paciente e/ou familiares por semelhança do quadro com foto ilustrativa apresentada pela pesquisadora.

Grupo de pacientes com epilepsia sem história de exantema (RCA-):

1. Uso regular de cada MAC por mais de 12 semanas, sem o desenvolvimento de sintomas ou sinais cutâneos evidentes.

Grupo controle (doadores de medula óssea – sem epilepsia ativa).

1. Sujeito cadastrado voluntariamente no REDOME nos estados do Paraná e de Santa Catarina com genotipagem para o sistema HLA em alta resolução.

Os pré-requisitos para o cadastro no REDOME são:

- a. Ter entre 18 e 55 anos
- b. Estar em bom estado geral de saúde
- c. Não ter doença infecciosa ou incapacitante
- d. Não apresentar doença neoplásica, hematológica ou do sistema imunológico.
- e. A epilepsia não é impeditiva para a doação, porém o doador deve estar assintomático e sem uso de medicação anticrise por pelo menos 3 anos.

5.2 Critérios de exclusão

Os sujeitos foram excluídos deste estudo se apresentassem quaisquer um dos critérios de exclusão abaixo:

Grupo de casos (RCA+):

1. Recusa em participar da pesquisa;
2. Recusa em assinar o TCLE;
3. Recusa a realizar a coleta de sangue ou a responder ao questionário;
4. Pacientes que não puderem ser localizados ou não tiverem informações confiáveis sobre a RCA ou MAC em uso;
5. Acompanhamento ambulatorial por menos de oito meses

Grupo de pacientes com epilepsia sem história de RCA (RCA-):

1. Recusa em participar da pesquisa;
2. Recusa em assinar o TCLE;
3. Recusa a realizar a coleta de sangue ou a responder ao questionário;
4. Informações não confiáveis sobre o uso regular de MAC;
5. Suspeita de sinais cutâneos relacionados a MACs.

6. Acompanhamento ambulatorial por menos de oito meses

Grupo controle (doadores de medula óssea)

1. Pacientes sem tipificação para o sistema HLA em alta resolução por sequenciamento de nova geração (NGS) para todos os seguintes genes do HLA tipificados pelo REDOME: HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1.

A tipificação HLA de alta resolução só é realizada para doadores que sejam compatíveis, na tipificação HLA de baixa ou média resolução, com pacientes na lista de espera para transplante de medula. Nesta etapa são recrutados preferencialmente indivíduos sem qualquer outra comorbidade.

5.3 Coleta de dados e amostra

Uma entrevista dirigida foi realizada com todos os pacientes aptos a participar deste estudo. Se após a realização da entrevista o sujeito continuasse apto a participar da pesquisa, uma amostra de sangue era coletada com técnica estéril e acondicionada em dois tubos de EDTA 4mL.

Dados sobre sexo e data de nascimento foram coletados para todos os sujeitos desta pesquisa.

Entre os pacientes do grupo de casos foram pesquisados os seguintes dados sobre a RCA: idade de ocorrência, fármacos em uso na ocasião (incluindo dose, tempo de uso, dose máxima já utilizada e indicação). Além disso foi investigado se o paciente foi avaliado por dermatologista durante a fase aguda, presença de máculas, pápulas, placas, vesículas ou pústulas, presença de bolhas ou descolamento cutâneo (e a superfície corporal acometida), acometimento de mucosa (e quais). A natureza destas lesões foi estabelecida tanto por descrição em prontuário (quando disponível), quanto por reconhecimento pelo paciente e/ou familiares de lesão semelhante em foto ilustrativa. As fotos ilustrativas continham imagens de exantema maculopapular, lesões em alvo atípico, erosões mucosas hemorrágicas, descolamento cutâneo e lesões urticariformes. Foi pesquisada ainda a necessidade de internamento (incluindo unidade de internação e tempo), duração do quadro e presença de outras possíveis causas para a RCA.

Nos casos de RCA graves, o DRESS foi definido se o sujeito apresentasse os critérios diagnósticos definidos pelo escore RegiSCAR (KARDAUN et al., 2007) para casos prováveis ou definidos de DRESS. Os casos de NET e SJS foram definidos quando o paciente apresentava os critérios de ALDEN para casos prováveis ou muito prováveis (SASSOLAS et al., 2010) (ANEXOS 1 e 2).

Para todos os pacientes nos grupos RCA+ e RCA- foi investigado o perfil de uso de cada MAC disponível:

1. Um MAC era considerado usado se o paciente confirmava tê-lo utilizado regularmente por ao menos 12 semanas sem a ocorrência de RCA. Estes pacientes foram considerados tolerantes para o respectivo MAC em relação à ocorrência de RCA.

2. Um MAC era considerado “não usado” se o paciente nunca chegara a tomá-lo ou, se tomara, porém por menos de 12 semanas ou, se durante a entrevista ou na revisão de prontuário foi encontrada evidência de uso irregular.

3. O paciente era considerado “sensível” para determinado MAC quando era encontrada clara evidência de RCA iniciada em até 12 semanas do início da medicação. Quando o paciente acusava mais de um episódio de RCA determinados por MACs diferentes, o MAC índice era determinado por aquele produzindo a RCA mais grave ou pelo primeiro MAC a induzir RCA. Os demais MACs eram classificados como MACs associados a sensibilidade cruzada.

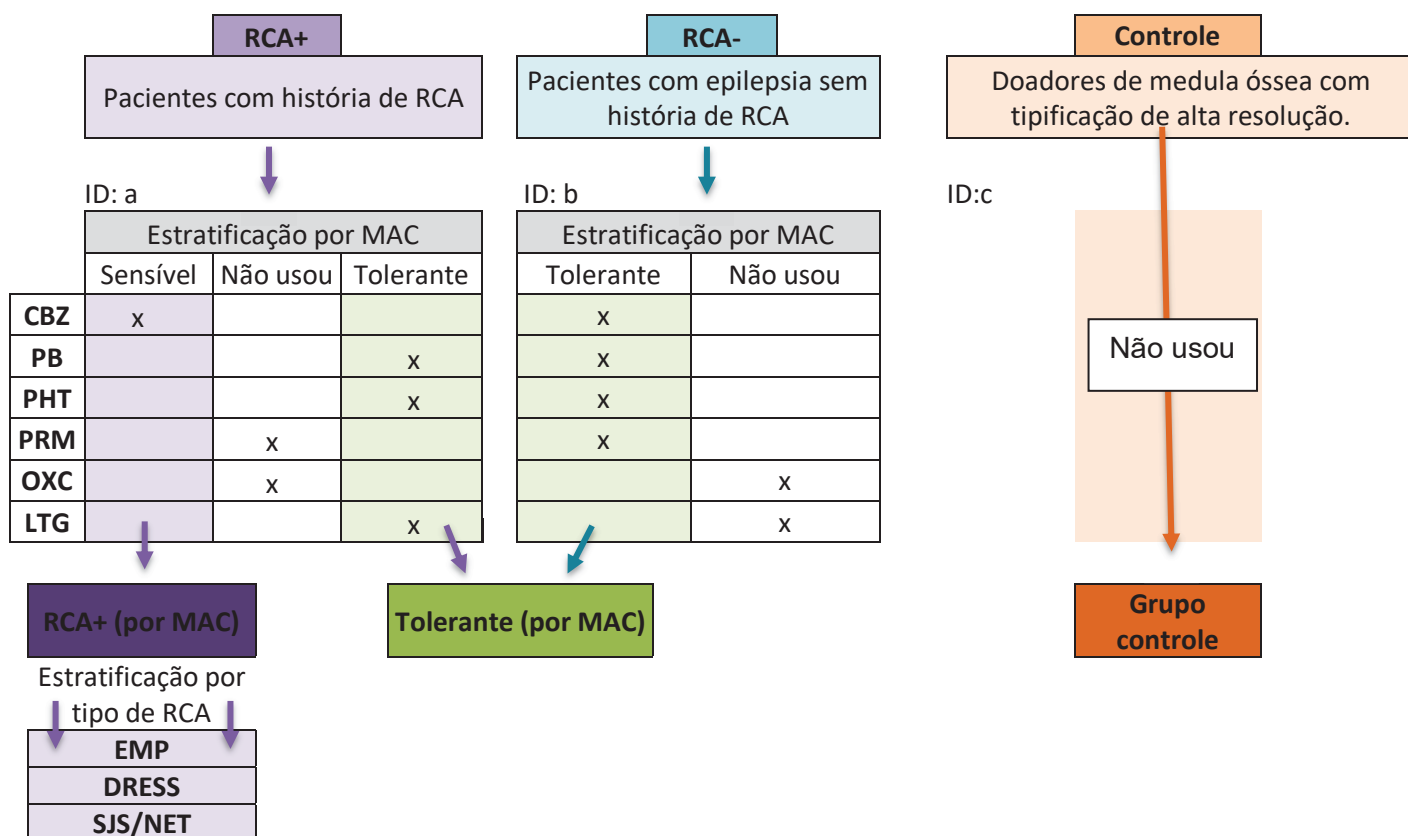
Desta forma, para cada MAC disponível, o paciente recebia uma classificação de sensível OU tolerante OU não exposto (Figura 4).

Os MACs foram agrupados de acordo com seu índice de notoriedade causal para SCAR de acordo com o estudo RegiSCAR (MOCKENHAUPT et al., 2008) em: (1) C3POL (fármacos com índice de notoriedade 2 ou 3: carbamazepina [CBZ], fenitoína [PHT], fenobarbital [PB], primidona [PRM], Oxcarbazepina [OXC] e Lamotrigina [LTG]) ou (2) Outras (demais MACs usados pelos paciente do estudo: valproato [VPA], topiramato [TPM], levetiracetam [LEV], lacosamida [LCM], gabapentina [GBP], pregabalina

[PGB], acetazolamida [AZM], diazepam [DZP], clobazam [CLB], clonazepam [CZP] e sultiame [STM]).

Os seguintes dados foram obtidos junto ao REDOME: tipificação HLA de média e alta resolução, localidade de cadastro e sexo. Todos os indivíduos cadastrados no REDOME foram tipificados para HLA, porém apenas os candidatos a doação de medula óssea, de acordo com a compatibilidade dos exames de rastreio apresentaram tipificação HLA em alta resolução.

Figura 4 - Estratificação de cada paciente por MAC, compondo os grupos RCA e tolerantes utilizados na análise estatística.



FONTE: (O AUTOR, 2021)

Legenda: CBZ - carbamazepina, PB - fenobarbital, PHT - fenitoína, PRM – primidona, OXC - Oxcarbazepina e LTG – Lamotrigina, Não usou – MACs que não foram usados de forma regular por pelo menos 12 semanas.

Todos os pacientes dos grupos RCA+ e RCA- foram estratificados por MAC: Para cada MAC foi definido se o paciente era sensível OU tolerante OU se não exposto, assim, para cada MAC o paciente era classificado em uma e apenas uma destas categorias.

A figura mostra o exemplo de três pacientes em grupos distintos.

O sujeito “a”, no grupo RCA+, é sensível a CBZ, mas tolerante a PB, PHT e LTG e não exposto a PRM e OXC. Na análise entre alelo HLA e RCA por CBZ este paciente entrava como caso, nas análises das RCA por PB, PHT e LTG este mesmo paciente compunha o grupo “Tolerante” e nas análises de RCA por PMD ou OXC esse paciente era excluído.

O sujeito “b” entrou como “Tolerante” e como “Tolerante RCA-“ nas análises de RCA por CBZ, PB, PHT e PRM e foi excluído das análises de RCA por OXC ou LTG.

O sujeito “c”, recrutado a partir do REDOME foi considerado “não exposto” para todos os medicamentos, uma vez que o dado de uso de MACs ou não nesta população não esteve disponível. Assim análise de dados envolvendo estes pacientes levou à identificação de marcadores genéticos de RCA e não de alelos associados a RCA.

Para a análise do padrão de uso de MAC ao longo da vida, e apenas para esta análise, foram excluídos os pacientes (1) que estavam em uso de MAC por outra indicação que não epilepsia; (2) que deixaram de usar MAC após a RCA; (3) que foram a óbito no internamento do RCA; (4) que não puderam ser acompanhados (ambulatorialmente ou por telefone).

5.4 Casuística

Foram identificados 176 casos de provável farmacodermia induzida por MAC. Dentre estes, 17 (10%) apresentavam uma associação causal duvidosa entre os sinais cutâneos e o uso de MAC, três (2%) pacientes se recusaram a participar do estudo e uma (0,05%) paciente apresentou SJS após 12 semanas do início de carbamazepina. Quarenta (23%) pacientes não puderam comparecer a uma entrevista, 33 (19%) destes devido a número de telefone incorreto no prontuário, 7 (2,3%) referiram dificuldade de transporte (pacientes acamados ou morando em outro município); seis pacientes (3,4%) faleceram antes do início das entrevistas; todos estes 46 pacientes tinham sido identificados ou pelo CID de internamento ou pela notificação de alerta de RCA no prontuário eletrônico. No total, 109 (62%) pacientes RCA+ foram incluídos e 99 pacientes RCA- foram elegíveis e aceitaram participar.

Na base de dados do REDOME havia 544.854 e 205.560 doadores de medula óssea cadastrados e genotipados no Paraná e em Santa Catarina, respectivamente. Destes, 3965 tinham genotipagem em alta resolução para todos os genes do sistema HLA pesquisados pelo REDOME (HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1) e foram incluídos no grupo controle; 2803 e 1062 cadastrados no Paraná e Santa Catarina, respectivamente.

5.5 Extração e sequenciamento do sistema HLA

O material colhido foi identificado por um código numérico e armazenado no Laboratório de Biologia Molecular do Setor de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do HC UFPR. As amostras foram centrifugadas, os *buffy coats* foram separados, alocados em tubos tipo *ependorf* 1,5mL e armazenados sob congelação. Para cada paciente foram armazenadas de uma a três amostras de *buffy coat*.

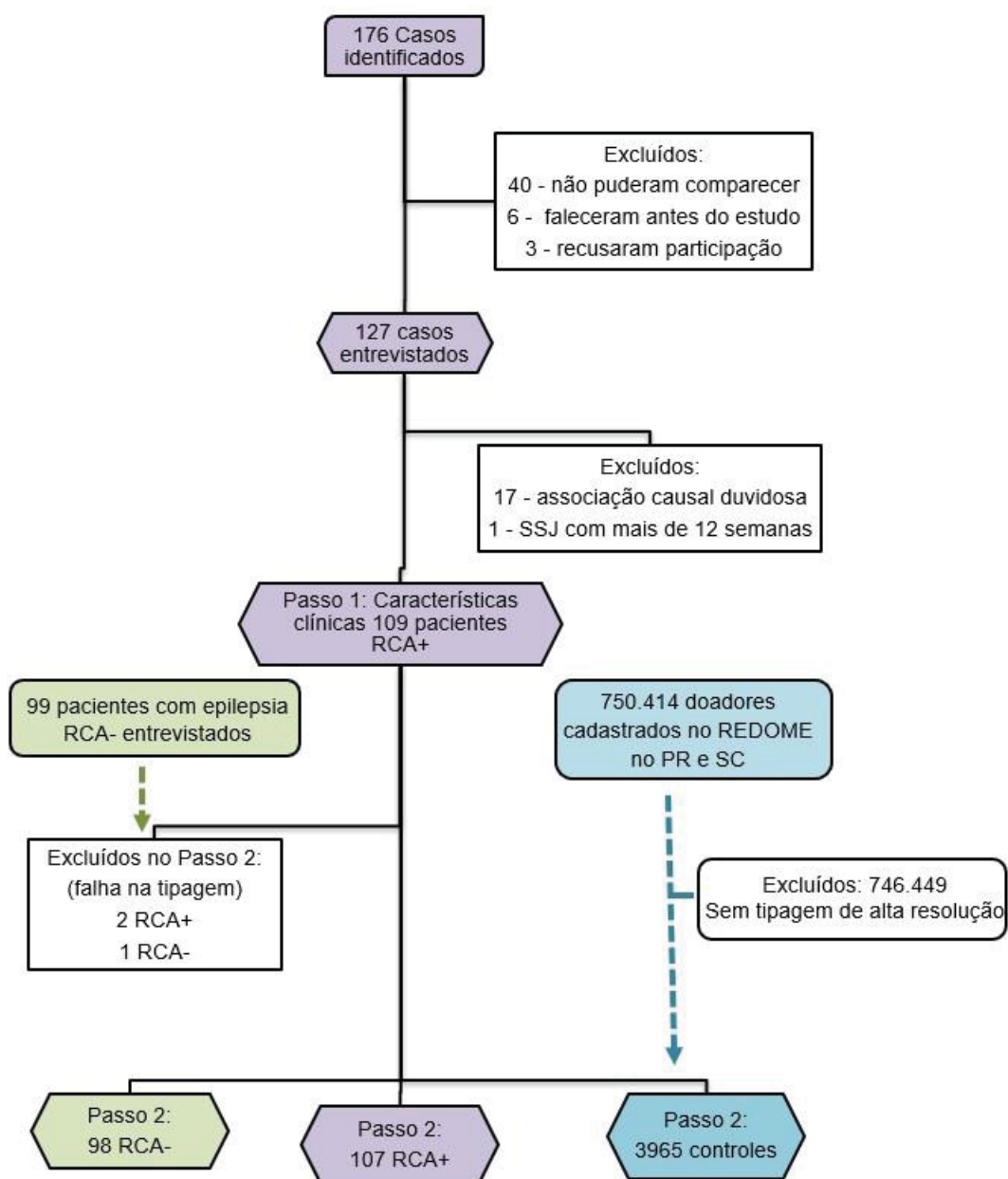
A extração do DNA foi realizada manualmente pela técnica de *salting-out* (MILLER; DYKES; POLESKY, 1988) em pelo menos uma alíquota de todos os pacientes e através do kit comercial BIOPUR Mini Spin Plus® em todas as alíquotas disponíveis. A extração do DNA pela técnica *salting-out*

ocorreu no Laboratório de Biologia Molecular do Setor de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia do HC UFPR e a extração por kit comercial, no Laboratório de Imunogenética do HUC – Grupo Marista. A concentração de DNA extraído bem como sua pureza foram posteriormente determinados por espectrofotometria. (Vide ANEXO 4 para metodologia detalhada de extração). Quando o resultado era insatisfatório ou duvidoso, uma nova amostra de DNA era extraída de outra alíquota do mesmo paciente.

Todas as 219 amostras de DNA extraídas por *salting-out* e 159 extraídas pelo kit comercial BIOPUR Mini Spin Plus® foram enviadas para sequenciamento ao Laboratório de Imunogenética da Escola de Medicina da Universidade Johns Hopkins em Maryland, Estados Unidos da América. Assim, para a maioria dos pacientes, ao menos 2 amostras de DNA, extraídas por metodologias diferentes, foram enviadas. As amostras de três pacientes (1,4%) não retornaram a tipagem do sistema HLA devido a condições técnicas (dois pacientes do grupo RCA+ e um paciente do grupo RCA-). A Figura 5 mostra o fluxograma de pacientes incluídos e excluídos nesta pesquisa.

O sequenciamento de nova geração (NGS) dos alelos HLA-A, B, C, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRB1, DRB3, DRB4 e DRB5 foi realizado através do painel de sequenciamento para HLA os alelos TruSight® (CareDx, Inc., Brisbane, CA) com o sistema automatizado MiSeq®. A genotipagem foi realizada usando o software Assign TruSight HLA Analysis®.

Figura 5 - Fluxograma de sujeitos incluídos e excluídos nos grupos RCA+, RCA- e controle.



FONTE: (O AUTOR, 2021)

5.6 Análise estatística

Os dados clínicos foram tabulados em uma planilha formatada como tabela e validada no Microsoft Excel 365. A análise estatística foi executada através do software R versão 4.0.2 (TEAM, 2020). Os dados quantitativos foram testados para normalidade através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os

testes de Mann-Whitney e análise de variância (ANOVA) foram usados para comparar dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. O teste de Wilcoxon foi usado para comparar dados não paramétricos dependentes e o de chi-quadrado foi usado para comparar dados qualitativos. Para variáveis clínicas nominais com uma amostra menor do que cinco, os tipos de RCA foram agrupados em leves (EMP) e graves (DRESS, SSJ e NET); quando ainda assim a amostra permaneceu menor do que cinco, RCA leve e grave foram comparados através do teste exato de Fisher.

O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado para todos os genes nos grupos EMP, DRESS, SSJ/NET e RCA- através do software Arlequin, ver 3.5 (EXCOFFIER; LISCHER, 2010). O mesmo software foi usado para testar a diferenciação das populações de pacientes tolerantes a determinado fármaco com e sem história de RCA (tolerantes a fármaco “X” sem história de RCA em comparação a tolerantes a fármaco “X” com história de RCA a fármaco “Y”, “Z” ou “W”). As comparações para os grupos de tolerantes a CBZ, PB, PHT, LTG e OXC mostraram-se homogêneas nos testes de Raymond e Rousset (RAYMOND; ROUSSET, 1995), e foram reunidas sob o nome geral de “tolerantes” ao respectivo MAC.

Um código em linguagem R foi desenvolvido para analisar a relação entre alelo, tipo de RCA e fármaco envolvido (APÊNDICE 3). Esse código foi adaptado para cada um dos tipos de análise realizadas no estudo e gerou uma tabela de contingência para cada alelo de HLA em relação ao número de pacientes que apresentaram ou não cada tipo de RCA (EMP, DRESS, SSJ/NET e qualquer RCA), por fármaco; além dos respectivos resultados do teste exato de Fisher (*two-tailed*). A frequência do alelo foi descrita com base em indivíduos (n) e não em relação a haplótipo (2n por indivíduo).

Quando o teste exato de Fisher apresentou um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) e todas as células da tabela de contingência continham um valor maior do que cinco, o teste de chi-quadrado foi realizado. Fármacos que induziram RCA em menos do que cinco pacientes foram excluídos desta análise.

O mesmo procedimento foi realizado para qualquer RCA induzida por qualquer fármaco e para qualquer RCA induzida pela combinação de dois fármacos com estrutura molecular semelhante (CBZ e OXC ou PB e PRM).

Comparações com valores de p entre 0,01 e 0,05 foram considerados “provavelmente significativos” e foram descritos no APÊNDICE 6. Comparações com valores de $p < 0,01$ foram consideradas estatisticamente significativas e foram descritas em detalhes em suas respectivas tabelas no APÊNDICE 5. Apenas comparações envolvendo pelo menos dois casos no grupo de interesse, com $p < 0,01$ foram descritas em “Resultados”. Quando a comparação envolvia o grupo controle de doadores de medula óssea, apenas resultados envolvendo alelos com frequência superior a 1% neste grupo foram descritas em resultados, todas as demais são encontradas apenas no APÊNDICE 5.

Quando a associação de mais de um alelo foi encontrada para determinada RCA por determinado fármaco na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes, o alelo HLA com associação mais forte foi encontrado através da metodologia proposta por SVEJGAARD e RYDER (1994) – Quadro 1 (SVEJGAARD; RYDER, 1994). Em um primeiro passo, a razão de chances (OR) foi calculada a partir do método de Woolf modificado por Haldane:

$$OR = [(a + \frac{1}{2})(d + \frac{1}{2})] / [(b + \frac{1}{2})(c + \frac{1}{2})]$$

A seguir, novos testes de Fisher eram calculados conforme o Quadro-1, com hipótese alternativa ajustada para o valor de OR calculado por Woolf-Haldane (maior ou menor do que 1). Especificamente na análise da associação mais forte, os resultados foram corrigidos de acordo com a descrição apresentada no Quadro 1. Quando apenas um alelo HLA associado a determinada RCA por determinado fármaco foi encontrado, apenas a etapa [1] descrita abaixo foi realizada, de forma que todos os alelos tiveram um OR calculado por Woolf-Haldane com teste exato de Fisher; esses resultados foram descritos no texto.

Quadro 1 - Método para determinação da associação mais forte entre dois alelos HLA.

Formação da Tabela 2 x 4

Alelo A	Alelo B	Número de	
		Casos	Controles
+	+	x1	y1
+	-	x2	y2
-	+	x3	y3
-	-	x4	y4

Análise estatística

Comparação	Entradas das tabelas 2 x 2				Teste [número]	
	a	b	c	d		
A vs não A	x1 + x2	x3 + x4	y1 + y2	y3 + y4	[1]	A é associado?
B vs não B	x1 + x3	x2 + x4	y1 + y3	y2 + y4	[2]	B é associado?
++ vs -+	x1	x3	y1	y3	[3]	A associado em B +?
+ - vs - -	x2	x4	y2	y4	[4]	A associado em B -?
++ vs +-	x1	x2	y1	y2	[5]	B associado em A +?
+ - vs --	x3	x4	y3	y4	[6]	B associado em A -?
+ - vs - +	x2	x3	y2	y3	[7]	Há diferença entre associações A e B?
++ vs --	x1	x4	y1	y4	[8]	Há associação da combinação AB?
A e B associados em casos	x1	x2	x3	x4	[9]	Há desequilíbrio de ligação em pacientes?
A e B associados em controles	y1	y2	y3	y4	[10]	Há desequilíbrio de ligação em controles?

FONTE: (SVEJGAARD; RYDER, 1994)

Para cada comparação, a Razão de Chances (OR) é calculada através da modificação de Haldane para o método de Woolf se uma das células contiver zero: $OR = [(a+0,5)(d+0,5)]/[(b+0,5)(c+0,5)]$ e a significância do desvio da unidade, estimado pelo teste exato de Fisher.

Como múltiplas comparações foram realizadas, os testes 1 a 7 foram corrigidos para o fator 7 e os testes 8 a 10, para o fator 10 ($p*6$ ou $p*10$).

Os testes [1] e [2] indicam se os fatores A e B são individualmente associados à doença. Os testes [3] e [4] testam se a associação de A é diferente entre B positivos e negativos. Se ambos os testes são significativos, conclui-se que o fator A contribui para a susceptibilidade independente de B. Por outro lado, testes [5] e [6] estratifica B para ausência e presença de A. Se tanto [3] quanto [5] forem significativos, os fatores mostram "interação". O teste [7] mostra se as associações de A e B diferem entre si; em [8] a ação combinada dos fatores é comparada a sua ação não combinada. Testes [9] e [10] mostram se há associação entre os dois alelos (desequilíbrio de ligação).

5.6.1 Análise estatística da população controle

O código em linguagem R descrito acima foi modificado para a avaliação dos cinco genes disponíveis para a população controle. Uma vez que a população controle foi constituída de candidatos a uma eventual doação de medula óssea, é possível que este grupo tenha sido sujeito a um viés de seleção tanto para alelos raros quanto para os mais frequentes.

Para testar se a população controle era adequada ao estudo proposto, com fenótipo de HLA semelhante àquele dos demais sujeitos envolvidos neste estudo, o primeiro passo foi comparar a frequência de indivíduos carreadores de cada alelo no grupo controle em relação a frequência de todos os demais indivíduos. Assim, todos os demais indivíduos recrutados, com e sem história de RCA e independente da história de epilepsia foram reunidos em um único grupo, constituído por 205 sujeitos, e comparados à população controle, através de tabelas de contingência e teste exato de Fisher ou chi-quadrado, conforme metodologia previamente descrita para avaliação de diferenciação populacional (RAYMOND; ROUSSET, 1995).

A frequência de 333 (97%) dos 344 alelos avaliados mostrou-se semelhante entre a população controle e todos os demais pacientes agrupados. Para avaliar se a diferença na frequência dos 11 alelos HLA restantes foi encontrada graças a uma divergência do grupo controle ou do conjunto dos demais grupos em relação à população geral, a frequência destes alelos foi comparada à frequência de outra população brasileira previamente descrita. Foi realizada uma busca de outros estudos brasileiros com descrição de frequência de indivíduos portadores dos respectivos alelos na população geral no banco de dados genotípicos para HLA (GONZALEZ-GALARZA et al., 2020). Foram incluídos apenas estudos com tipificação HLA de alta resolução e excluídos estudos baseados em minorias étnicas ou provenientes de outros bancos de doadores de medula óssea. Também foram excluídos estudos que relataram a frequência alélica, mas não a frequência de portadores do mesmo alelo. Apenas um estudo adequado aos critérios acima mencionados foi encontrado. Trata-se de um estudo de frequência alélica para os genes HLA-A e HLA-B em cinco diferentes continentes, este estudo incluiu 95 indivíduos caucasoides moradores da região metropolitana de Belo Horizonte - MG, descritos no estudo como brasileiros típicos da região

(MIDDLETON et al., 2000; WILLIAMS et al., 2001). Os dados completos deste estudo podem ser encontrados no banco de dados genotípicos para o sistema HLA já mencionado (GONZALEZ-GALARZA et al., 2020). A frequência de indivíduos portadores dos alelos A*02:05 ($p=0,054$), A*24:02 ($p=0,58$), A*31:01:02 ($p=0,22$) e B*15:01 ($p=0,06$) daquele estudo foi semelhante à população controle da presente tese. Isso sugere que o conjunto de sujeitos RCA+ e RCA- incluídos neste trabalho diverge da população geral em relação à frequência destes alelos, justificando a diferença encontrada na frequência destes alelos na população controle.

Os demais alelos dos genes HLA-A e HLA-B que mostraram diferença entre a população controle e todos os demais indivíduos RCA+ e RCA- foram alelos raros na população geral (% de portadores na população controle): A*74:03 (0,02), A*07:06 (0,2%), B*39:13 (0,5%) e B*48:02 (0,8%), o que justificou sua ausência na amostra de 95 indivíduos descrita previamente.

Nenhum outro estudo descreveu a frequência, com tipificação HLA de alta resolução na população geral brasileira, de portadores dos alelos dos genes HLA-C, -DQB1* e -DRB1*. Entre estes genes, os seguintes alelos mostraram diferença na frequência de portadores entre o grupo controle e todos os demais indivíduos envolvidos neste estudo:

C*07:01: 21% dos controles contra 14,2% nos demais ($p=0,01$),

DQB1*04:02: 13,3% dos controles contra 19,5% nos demais ($p=0,001$),

DRB1*14:01: 4% dos controles contra 0,9% nos demais ($p=0,003$).

Chama a atenção que estes alelos foram frequentes na população controle e provavelmente não suscetíveis a um viés para a seleção de alelos raros. A possibilidade de que a diferença observada se deva a um desvio da população em estudo em relação à população geral deve ser considerada. Tendo em vista estes resultados, optou-se pela seguinte conduta:

Comparações envolvendo alelos raros na população controle (Frequência <1%) foram descritas nos apêndices pertinentes, a título de documentação, porém não incluídas entre os resultados.

As demais comparações envolvendo o grupo controle foram relatadas entre os resultados se estatisticamente significativas. Contudo, devem ser apreciadas como resultados secundários deste estudo, indicadores de um possível marcador genético do fenômeno.

6 RESULTADOS

6.1 Dados clínicos

6.1.1 Idade e sexo nos grupos RCA+, RCA- e Controle.

Entre os 109 pacientes RCA+ e 99 pacientes RCA-, respectivamente 69 (63%) e 59 (60%) eram do sexo feminino ($P=0,68$). A idade média \pm DP na entrevista foi de 32 ± 23 anos para casos e $39\pm 13,2$ anos para RCA- ($P=0,28$) e o tempo mediano (IQR) entre RCA e entrevista foi de 6 (2; 11) anos.

Entre os 3965 doadores de medula óssea incluídos no grupo controle, 1844 (46,5%) eram do sexo feminino. Esse discreto predomínio masculino provavelmente se dá devido à preferência por este sexo entre os doadores, já que por não passarem pela gestação, têm menor chance de apresentar anticorpos anti-HLA. Como o sistema HLA não é codificado pelos cromossomos X ou Y, o sexo, na presente amostra, não influencia os resultados apresentados para os alelos HLA. A idade dos doadores não foi divulgada pelo REDOME.

6.1.2 RCA e MAC.

No total, 124 RCAs foram identificadas entre os 109 pacientes RCA+ e 2 a 133 pacientes tolerantes foram identificados para cada RCA, por MAC (Tabela 4). CBZ, OXC, PHT, PB, LMT e PRM (fármacos C3POL) foram responsáveis por 119 (96%) das RCA (índice e RCA por sensibilidade cruzada) e por todas as RCA graves.

Tabela 4 - Número de pacientes sensíveis e tolerantes a cada MAC associada a RCA.

MAC	RCA+ (n=109)		RCA- (n=99)	Total Tolerantes
	Sensíveis	Tolerantes	Tolerantes	
Carbamazepina	53 (48)	19 (17)	87 (88)	106
Lamotrigina	25 (23)	12 (11)	51 (52)	63
Fenitoína	20 (18)	20 (18)	54 (55)	74
Fenobarbital	15 (14)	32 (29)	70 (71)	102
Oxcarbazepina	5 (5)	15 (14)	18 (18)	33
Clobazam	1 (0,9)	32 (29)	56 (57)	88
Gabapentina	1 (0,9)	4 (4)	1 (1)	5
Levetiracetam	1 (0,9)	9 (8)	16 (16)	25
Primidona	1 (0,9)	2 (2)	2 (2)	4
Topiramato	1 (0,9)	39 (36)	41 (41)	80
Valproato	1 (0,9)	64 (59)	70 (71)	134

Dados descritos em n (%).

Sensíveis – pacientes que relataram ocorrência de RCA para determinada MAC;

Tolerantes – pacientes que relataram uso regular e contínuo de determinada MAC por ao menos 12 semanas, sem a ocorrência de RCA para aquela MAC.

Apenas 36 (33%) de todos os 109 pacientes RCA+ foram avaliados por médico dermatologista durante a fase aguda da RCA. Nenhum paciente reconheceu a lesão com característica urticariforme apresentada como compatível com sua RCA. No total, 70 (64%) apresentaram exantema maculopapular, 12 (11%) pacientes apresentaram DRESS, 14 (13%) SJS, 6 (5%) sobreposição SJS/NET e 7 (6%) NET. A Tabela 5 resume as principais características dos casos, de acordo com sua classificação em EMP, DRESS ou no espectro de necrose epidérmica SJS/NET.

As lesões mucosas relatadas por 17 (21%) dos pacientes que apresentaram EMP ou DRESS foram caracterizadas por eritema, edema e raramente, bolhas. Estes pacientes negaram semelhança destas lesões com as erosões hemorrágicas típicas da SJS/NET mostradas nas figuras ilustrativas e presentes em 7 (100%) dos pacientes com NET, 6 (100%) dos pacientes com sobreposição SJS/NET e 11 (79%) dos pacientes com SJS. Dois pacientes com DRESS queixaram-se de lesões com erosão cutânea; um relatou presença de bolhas, porém sem a presença de outras características sugestivas de SJS/NET e o outro queixou-se de ulceração cutânea. A biópsia deste último mostrou infiltrado eosinofílico e monomorfonuclear em derme superficial e profunda.

A dose diária média±DP dos MACs índice foi de 370±210mg para CBZ, 326,5±87mg para PHT e 45±34mg para LMT. Os pacientes que apresentaram exantema por PB e OXC estavam em uso de, em mediana (IQR), 100mg (83; 100) e 750mg (525; 900) da medicação ao dia, respectivamente. O único caso de exantema por gabapentina ocorreu com uma dose diária de 400mg. Não houve associação entre dose de cada MAC e gravidade de RCA. O MAC foi prescrito por outra indicação que não epilepsia para 15 (13,7%) dos casos. As indicações foram doença psiquiátrica, oito (7%); dor crônica, seis (5%); e distúrbios do movimento, um (0,9%) paciente. Entre todos os pacientes RCA+, 14 (13%) não tinham epilepsia.

Os primeiros sinais de EMP ocorreram, em mediana, na primeira semana de uso de CBZ ou OXC e na terceira semana de uso de PHT, PB, LMT ou GBP (mediana [IQR] = 1 [1; 2] e 3 [2; 4], respectivamente) (P=0.006).

Tabela 5 - Características demográficas e clínicas dos casos de RCA, de acordo com sua classificação.

Tipo de RCA	Leve		Grave		(p)		
	EMP		DRESS	SJS/NET			
Nº de pacientes (%)	70 (64)		12 (11)		27 (24)		
Sexo - feminino	49 (70)		5 (42)		14 (52)	0,07	
Idade na RCA - anos ^a	29±24		27±23		26±21	0,14	
MAC índice	CBZ	32 (46)	CBZ	4 (33)	CBZ	15 (55)	0,71
	LMT	14 (20)	LMT	3 (25)	LMT	6 (22)	0,70
	PHT	12 (17)	PHT	4 (33)	PHT	3 (11)	0,91
	PB	8 (11)	PB	1 (8)	PB	2 (7)	0,74
	OXC	3 (4)			OXC	1 (4)	1
	GBP	1 (1)					
Dias de sintomas^b	7 (3; 14)		28 (19; 41)		28 (7; 36)	<0,001	
Exame dermatológico							
Descamação	3 (4)		x		x		
Edema cutâneo	7 (10)		x		x		
Lesão mucosa	12 (17)		5 (42)		x	0,05	
Placas	13 (19)		6 (50)		16 (59)	<0,001	
Vesículas	4 (6)		2 (17)		14 (52)	<0,001	
Pústulas	0		1 (8)		4 (15)	1	
Internamentos	27 (39)		12 (100)		21 (78)	<0,001	
Devido a RCA	14 (20)		11 (92)		21 (78)	<0,001	
Enfermaria	14 (100)		9 (75)		13 (62)	<0,001	
UTI	0		2 (17)		8 (38)	0,39	
Duração ^a							
Outras causas^c	13 (19)		1 (8)		0	0,017	
Politerapia na RCA	21 (30)		6 (50)		11 (41)	0,31	
Nº de MAC usados							
2	13 (62)		4 (66)		6 (55)	0,39	
3	7 (33)		1 (17)		5 (45)	0,4	
4	2 (9)		1 (17)		0	1	
Em uso de VPA ^d	12 (57)		3 (50)		8 (72)	0,17	

FONTE: O autor (2021)

Notas: Dados descritos em n (%) a menos que indicado.

a - média ±DP

b - mediana (IQR)

c - RCA como complicação de internamento por outras causas: EMP: Estado de mal epiléptico (4); AVC (3); trauma cranioencefálico (2); encefalite (1); sepse (1); meningioma (1); transtorno afetivo bipolar (1); **DRESS**: encefalite (1)

d - Pacientes que durante a RCA estavam politerapia e usando ácido valproico.

e - Número de pacientes que apresentaram mais de uma RCA por MACs diferentes

x - Características necessárias ou esperadas para o diagnóstico de determinada RCA.

LEGENDAS: CBZ – carbamazepina; CLB – clobazam; DRESS – reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; EMP – exantema maculopapular; GBP – gabapentina; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigina; PB – fenobarbital; PHT - fenitoína; SJS/NET – espectro síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica; OXC – Oxcarbazepina; TPM – topiramato, VPA – ácido valproico.

A entrevista ocorreu durante a fase aguda da RCA em 18 (17%) dos casos. Apenas um destes casos não estava em internamento hospitalar durante a avaliação. Quatro (22%) pacientes faleceram durante o mesmo internamento; dois haviam sido internados e faleceram devido à RCA (um NET e um DRESS) e dois pacientes com EMP estavam internados por outras causas quando desenvolveram o exantema, ambos faleceram por complicações da doença de base (um devido a acidente vascular encefálico e outro devido a estado de mal epiléptico).

Dez (9%) pacientes relataram RCA induzida por mais de um MAC. Carbamazepina foi a droga index da RCA de 7 (70%) destes pacientes. Todos os pacientes que apresentaram sensibilidade cruzada a qualquer MAC e foram expostos a CBZ apresentaram RCA com CBZ também. Cinco (50%) pacientes relataram ao menos um episódio de recidiva da RCA ocorrendo na substituição do MAC index, logo após a melhora completa dos sinais cutâneos decorrentes da primeira RCA. A Figura 6 mostra as taxas de sensibilidade cruzada, uso e exposição aos principais MACs deste estudo. A sensibilidade cruzada ocorreu mais comumente entre pacientes com SJS e sobreposição SJS/NET (14 e 50%, respectivamente) do que entre pacientes com EMP (7%), e isso foi estatisticamente significativo ($P=0,03$). Não houve história de sensibilidade cruzada entre pacientes com diagnóstico de DRESS ou NET.

Figura 6 - Uso de MACs e reações cruzadas entre pacientes com história de RCA.

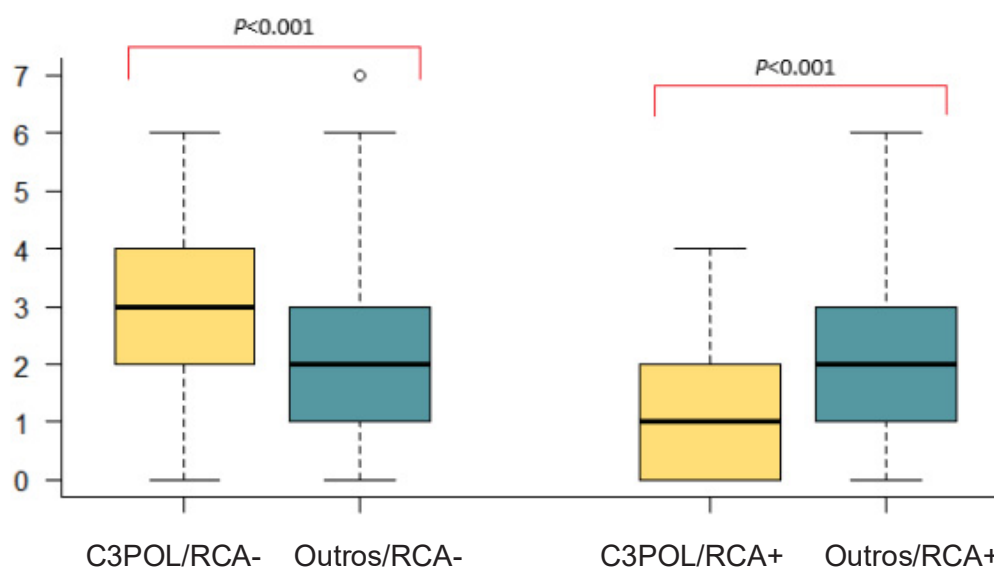


FONTE: (O Autor, 2021)

Cada gráfico mostra o padrão de uso de MAC entre pacientes com história de RCA pelo MAC no título. Uso refere-se ao uso regular por ao menos 12 semanas sem a ocorrência de RCA.

Os fármacos do grupo **C3POL** representaram uma proporção menor de todos os MAC usados entre os pacientes RCA+ em relação aos RCA- (mediana [IQR] = 0,33 [0; 0,5] e 0,57 [0,5; 0,67]; respectivamente) ($P < 0.001$). Não houve diferença no número de fármacos do grupo **Outros** usados por pacientes RCA+ e RCA- (mediana [IQR] de 2 [1; 2] e 2 [1; 3], respectivamente, $P = 0.06$), mas os pacientes RCA- relataram uso de uma quantidade maior de fármacos **C3POL** ao longo da vida em relação aos RCA+ (mediana [IQR] de 3 [2; 4] e 1 [0; 2], respectivamente; $P < 0,001$) (Figura 7). Os fármacos do grupo **Outros** permaneceram como os fármacos mais usados por pacientes com história de RCA mesmo quando o fármaco índice foi incluído entre os fármacos do grupo **C3POL** ($P < 0.001$).

Figura 7 - Número de MACs usados ao longo da vida por pacientes com epilepsia controles e com história de RCA.



FONTE: O autor (2021)

Legendas:

C3POL/RCA-: Número de fármacos do grupo C3POL usados por pacientes RCA-.

Outros/RCA-: Número de fármacos do grupo Outros usados por pacientes RCA-.

C3POL/RCA+: Número de fármacos do grupo C3POL usados por pacientes RCA+.

Outros/RCA+: Número de fármacos do grupo Outros usados por pacientes RCA+.

6.2 HLA e associações alélicas individuais.

Entre as amostras de todos os 208 pacientes RCA+ e RCA-, três não retornaram resultados devido a dificuldades técnicas: dois pacientes com EMP (devido a CBZ e PB, respectivamente) e um paciente RCA-. Assim, a análise estatística da associação entre HLA, tipo de RCA e fármaco foi realizada para os 107 RCA+ e 98 RCA- restantes. A Tabela 7 mostra o número de pacientes sensíveis e tolerantes a cada MAC após exclusão dos pacientes não tipados devido a dificuldades técnicas.

Tabela 6 - Número de pacientes com genotipagem, sensíveis e tolerantes a cada MAC associada a RCA.

MAC	RCA+ (n=107)		RCA- (n=98)	Total Tolerantes (RCA+ e RCA-)
	Total Sensíveis	Tolerantes	Tolerantes	
Carbamazepina	52 (48)	19 (17)	86 (88)	105
Lamotrigina	25 (23)	12 (11)	51 (52)	63
Fenitoína	20 (18)	20 (18)	53 (54)	73
Fenobarbital	14 (13)	32 (29)	69 (70)	101
Oxcarbazepina	5 (5)	15 (14)	18 (18)	33
Clobazam	1 (0,9)	32 (29)	55 (56)	87
Gabapentina	1 (0,9)	4 (4)	1 (1)	5
Levetiracetam	1 (0,9)	9 (8)	16 (16)	25
Primidona	1 (0,9)	2 (2)	2 (2)	4
Topiramato	1 (0,9)	38 (36)	41 (41)	79
Valproato	1 (0,9)	63 (59)	70 (71)	133

Dados descritos em n (%).

Sensíveis – pacientes que relataram ocorrência de RCA para determinada MAC;

Tolerantes – pacientes que relataram uso regular e contínuo de determinada MAC por ao menos 12 semanas, sem a ocorrência de RCA.

Para cada MAC, o paciente RCA+ poderia ser sensível OU tolerante Ou não exposto enquanto o paciente RCA- poderia ser tolerante OU não exposto. Por exemplo, foram observados 52 pacientes do grupo RCA+ sensíveis a CBZ, outros 19 pacientes RCA+ eram sensíveis a outro MAC porém tolerantes a CBZ.

Entre os grupos RCA+ e RCA- foram observados 261 alelos diferentes entre os 11 genes de HLA estudados nestes pacientes (HLA-A, B, C, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRB1, DRB3, DRB4 e DRB5). Quando o grupo controle foi incluído, 344 alelos diferentes foram observados (grupos RCA+, RCA- e controle somados). Assim, entre 3965 pacientes do grupo controle, foram observados 83 alelos dos genes HLA-A, B, C, DQB1 e DRB1 que não tinham

sido observados entre os pacientes RCA+ e RCA-. A frequência fenotípica por alelo HLA para pacientes com epilepsia, RCA+, RCA- e controle bem como uma tabela contendo a somatória de alelos HLA diferentes por gene e por grupo estão apresentadas no APÊNDICE 4.

Entre os alelos HLA encontrados na população RCA+ e RCA-, três ainda não haviam sido descritos (C*17:novo e DRB3*01:novo em dois sujeitos RCA- e A*11:novo em um caso de SSJ por CBZ). Além disso, três ambiguidades foram encontradas (B*44:03/44:459 e B*51:193/51:42 observados no mesmo paciente com SSJ por CBZ e DRB1*03:01/03:147 em um paciente RCA-). A relevância estatística porventura encontrada em comparações envolvendo alelos novos ou ambiguidades foi desconsiderada. Todos os genes avaliados encontraram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, exceto o gene DPA1 nas populações EMP, SSJ/NET e RCA-.

As associações alélicas individuais foram abordadas de acordo com os fenótipos descritos na Tabela 8. Quando uma diferença alélica foi observada entre tolerantes e controles ou entre pacientes RCA+ e controle mas não entre RCA+ e tolerantes, inferiu-se que aquele alelo é um marcador genético envolvido na patogênese daquela forma. É possível, no entanto, que não esteja envolvido diretamente ou não seja o fator chave para desencadear aquela RCA. Assim, a ausência de relevância estatística na comparação entre RCA+ e tolerantes pode ter ocorrido devido a um efeito pequeno do alelo sobre o risco/tolerância à RCA, que só poderia ser evidenciado com uma amostra maior.

Tabela 7 - Fenótipos e respectivas categorias comparadas para cada alelo.

Fenótipos comparados	RCA+ vs Tolerantes	RCA+ vs Controle	RCA+ vs Tolerantes RCA-	Tolerantes vs Controle	Tolerantes RCA- vs Controles	Epilepsia vs Controle
	Qualquer RCA	Qualquer RCA	Qualquer RCA	Por MAC	Por MAC	Todos com epilepsia
Categorias testadas	EMP	EMP	EMP			Epilepsia RCA-
	DRESS	DRESS	DRESS			Epilepsia RCA+
	SSJ/NET	SSJ/NET	SSJ/NET			
Combinações avaliadas - (n)	5742	7568	5220	2064	2064	344*
p<0,05 – n (%)	38 (0,66)	75 (0,99)	12 (0,23)	57 (2,76)	78 (3,78)	10 (2,9)
p<0,01 – n (%)	18 (0,31)	37 (0,48)	9 (0,17)	22 (1,1)	28 (1,35)	6 (1,74)
p<0,01 ^a – n (%)	16 (0,27)	17 (0,22)	7 (0,09)	15 (0,7)	14 (0,7)	4 (1,1)

Legendas: Controles: população de doadores de medula óssea; Epilepsia – pacientes com epilepsia, Epilepsia RCA+ - pacientes com epilepsia e história de RCA, Epilepsia RCA- - pacientes com epilepsia sem história de RCA; Sensíveis – pacientes com história de RCA por determinada MAC; Tolerantes - pacientes com uso regular de determinada MAC por pelo menos 12 semanas sem a ocorrência de RCA (independente de história de RCA por outra MAC); Tolerantes RCA- - pacientes com uso regular de determinada MAC por pelo menos 12 semanas sem a ocorrência de RCA por qualquer MAC; a- número de comparações com p<0,01 após exclusão de comparações envolvendo apenas um caso e aqueles ocorrendo em alelos raros (<1% na população controle) *Apenas a comparação entre todos os pacientes com epilepsia e controles foi realizada inicialmente, as demais comparações da coluna foram avaliadas apenas para os alelos relevantes

Os tópicos a seguir detalham estas comparações. Foram organizadas tabelas com os dados brutos, valor de p, razão de chances e intervalo de confiança de 95% das associações estatisticamente relevantes para as comparações:

- entre grupos de pacientes expostos à MAC (sensíveis, tolerantes e tolerantes RCA-) e
- entre a população exposta e a população controle (doadores de medula óssea).

As tabelas cujo resultado apresentaram p<0,01 estão apresentadas no APÊNDICE 5 e aquelas com resultado com p entre 0,05 e 0,01, no APÊNDICE 6.

As associações mais relevantes são apresentadas de forma sintetizada, por gene do sistema HLA, nos subtópicos específicos dos

RESULTADOS (6.2.6 HLA-A; 6.2.7 HLA-B; 6.2.8 HLA-C e 6.2.9 – Classe II), nas páginas a seguir.

6.2.1 Associação entre alelo, sensibilidade e tolerância a determinado MAC (comparação entre RCA+ e tolerantes).

Uma tabela de contingência comparando pacientes sensíveis e tolerantes foi gerada para cada alelo encontrado, por tipo de RCA (EMP, DRESS, SSJ/NET e qualquer RCA) para cada um dos cinco fármacos que induziram RCA em pelo menos cinco pacientes (CBZ, LTG, PHT, PB e OXC). Uma tabela de contingência por alelo também foi gerada para associação de qualquer fármaco C3POL que induziu RCA e para a combinação de CBZ e OXC ou PB e PRM.

Neste cenário, pacientes tolerantes a um MAC foram comparados a pacientes sensíveis ao mesmo MAC. Entre os pacientes tolerantes foram incluídos pacientes sensíveis a um segundo MAC (ex: na comparação entre pacientes sensíveis e tolerantes a PB foram incluídos pacientes sensíveis a CBZ porém tolerantes a PB).

Nenhuma associação entre alelo de HLA e EMP por LTG ou OXC; DRESS por CBZ, PHT ou LTG ou SSJ/NET por OXC foi encontrada entre a população RCA+ e tolerante a estes MACs. As associações com $p < 0,01$ e entre 0,05 e 0,01 estão apresentadas na Tabela 15 e 20, respectivamente, nos APÊNDICES 5 E 6.

Objetivou-se com esta análise, buscar relação de cada alelo com RCAs fármaco específicas, determinando possíveis fatores de risco ($OR > 1$) ou de proteção ($OR < 1$), independentemente da ocorrência de outras farmacodermias.

6.2.2 Associação entre alelo HLA e RCA a determinado MAC (comparação entre RCA+ e tolerante RCA-).

Em oposição à análise anteriormente apresentada comparando pacientes RCA+ por determinado MAC com aqueles tolerantes ao mesmo MAC (incluindo RCA- e pacientes sensíveis a outros fármacos); apenas tolerantes RCA- foram comparados a pacientes RCA+, por RCA e MAC. Estes

dados estão apresentados na Tabela 16 (para $p < 0,01$) e Tabela 21 (para p entre 0,05 e 0,01), nos APÊNDICES 5 E 6.

O propósito desta avaliação foi ampliar a investigação entre RCA e alelo. Na análise anterior, os pacientes tolerantes a um fármaco incluíam pacientes sensíveis a outro; se um alelo estiver ligado a uma determinada RCA mas não ao fármaco que a determinou, essa abordagem pode ter prejudicado sua identificação. Contudo, todas as associações relevantes na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes RCA- foram também observadas na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes em geral, a diferença de relevância estatística entre estas comparações foi pequena. Isso pode ser explicado ou pela ausência de relação entre RCA em geral com o alelo ou pelo menor tamanho amostral da população tolerante RCA- em relação aos tolerantes em geral.

6.2.3 Marcadores genéticos de sensibilidade a determinado MAC (comparação entre RCA+ e população controle).

Os genes HLA-A, B, C, DRB1 e DQB1 estiveram disponíveis para análise na população controle. As MACs e apresentações clínicas avaliadas foram as mesmas avaliadas na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes (descritas nos tópicos acima).

Nenhuma associação entre DRESS por LTG ou entre SSJ por OXC mostrou-se estatisticamente significativa na comparação entre pacientes RCA+ e doadores de medula óssea. As associações com $p < 0,01$ estão apresentadas na Tabela 15 e 16 e aqueles com p entre 0,05 e 0,01, na Tabela 20 e 21, nos APÊNDICES 5 E 6.

O objetivo desta avaliação foi determinar se os pacientes sensíveis apresentavam uma frequência alélica diferente da população em geral. Quando o alelo também se mostrou relevante na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes, o dado reforçou a associação entre o alelo e a RCA fármaco específica.

Para associações alélicas observadas apenas na comparação entre pacientes RCA+ e controles, as seguintes situações devem ser consideradas:

(1) a amostra foi pequena para a RCA fármaco-específica na avaliação

daquele alelo (ex: alelo pouco frequente ou efeito pequeno do alelo sobre o risco/ tolerância a RCA); (2) outro fator que não a ocorrência de RCA explica a diferença da frequência alélica entre pacientes RCA+ e controles e aquele alelo é apenas um marcador genético da RCA; (3) a associação ocorreu por fruto do acaso.

6.2.4 Marcador genético de tolerância a determinado MAC em relação à população geral (Tolerantes e controles ou tolerantes RCA- e controles).

A fim de melhor entender a relação entre o sistema HLA e RCA, a diferença de frequência alélica entre tolerantes e a população geral foi investigada tanto para pacientes tolerantes quanto para pacientes tolerantes RCA-.

O objetivo de avaliar tanto tolerantes quanto tolerantes RCA- foi ampliar a investigação entre tolerância a RCA e alelo. A confrontação do resultado de ambas as análises pode ajudar a identificar o efeito da tolerância a RCA sobre a tolerância especificamente ao MAC. A presença de relevância estatística em ambas as comparações reforça a associação observada. Associação observada entre tolerantes (RCA+ e RCA-) mas não entre tolerantes RCA- pode ser resultado de um menor tamanho amostral na segunda população e não refuta a associação com tolerância ao MAC, uma vez que as populações tolerantes RCA- e RCA+ mostraram-se homogêneas, por MAC testado. A associação observada entre tolerantes RCA- mas não entre tolerantes pode ter sofrido uma contribuição do efeito do alelo a RCA em geral e não se dever especificamente a tolerância ao MAC.

As associações com $p < 0,01$ estão apresentadas na Tabela 17 e 18 e aqueles com p entre 0,05 e 0,01, na Tabela 22 e 23, nos APÊNDICES 5 E 6.

Alelos menos frequentemente observados entre tolerantes do que entre controles e entre pacientes RCA+ estiveram associados a risco de RCA pelo determinado MAC.

Se a diferença de proporção de indivíduos com o alelo foi observada na comparação entre tolerantes e controles, mas não na comparação entre tolerantes e RCA+ os seguintes cenários devem ser considerados: (1) o tamanho amostral foi pequeno para o efeito do alelo sobre os determinados

RCA e MAC (2) outro fator que não apenas a tolerância ao MAC explica a diferença da frequência alélica e aquele alelo é um marcador genético de tolerância (3) a associação ocorreu por fruto do acaso.

Por outro lado, alguns alelos foram observados mais frequentemente entre pacientes tolerantes do que entre controles e entre pacientes RCA-. Neste caso, a presença do alelo apresentou-se como um fator de proteção.

6.2.5 Associação entre alelo HLA e epilepsia (pacientes com epilepsia e controles).

A fim de estudar outros fatores que poderiam justificar a associação de determinado alelo HLA a suscetibilidade ou tolerância à RCA, a frequência de cada alelo foi comparada entre sujeitos com epilepsia e controles. O efeito da RCA na associação encontrada foi avaliado comparando-se a frequência do alelo entre sujeitos com epilepsia RCA- e controles e entre sujeitos com epilepsia RCA+ e controles. Estes resultados foram apresentados em gráficos de floresta, incluindo comparações entre as populações sensíveis e tolerantes aos principais MACs. A relação de risco ou proteção do alelo foi mantida tanto em relação a pacientes com epilepsia RCA- quanto RCA+ .

Uma vez que as comparações entre os grupos foram explicadas, as sessões a seguir serão destinadas à análise das associações relevantes.

Alguns alelos HLA apresentaram um resultado relevante do ponto de vista estatístico ($p < 0,01$), porém foram encontrados em apenas um caso de interesse e não foram incluídos nas análises subsequentes uma vez que não é possível determinar com segurança se são de risco ou não. Resultados estatisticamente relevantes na comparação com a população controle para alelos raros nesta população (frequência $< 1\%$) também não foram incluídos nas análises subsequentes. Todos estes alelos, bem como o detalhamento das comparações descritas nas seções a seguir podem ser encontrados no APÊNDICE 5.

6.2.6 HLA-A

Quatro alelos do gene HLA-A estiveram associados a mais de um fenótipo: A*02:05; A*23:01, A*24:02 e A*31:01. O resumo das associações relevantes para este gene encontra-se na Tabela 9 e nas Figuras 8 e 9.

Alelos HLA com associações relevantes tanto na comparação entre tolerantes e sensíveis quanto na comparação com a população controle:

A*02:05 e qualquer RCA por CBZ+OXC.

Este alelo esteve associado a qualquer RCA por C3POL, CBZ e CBZ+OXC quando comparado à população controle. Ao todo, foram cinco pacientes com exantema por CBZ, um por OXC e um por LTG. Sendo a associação mais forte aquela secundária à associação CBZ+OXC, com $OR=5,6$ ($p < 0,0001$). Além disso, destas três combinações de fármacos, a associação CBZ+OXC foi a única que mostrou diferença estatística, ainda que menos relevante entre a população RCA+ e tolerante, com $OR=6,28$ ($p=0,019$).

A*03:01 e EMP por PHT.

Foi observado em seis (46%) pacientes com EMP por PHT contra 11 (15%) pacientes tolerantes ($p=0,009$) e 727 (18,3%) controles ($p=0,009$) com OR = 4,7 e 3,8, respectivamente.

A seguir são descritos os alelos HLA com associações relevantes encontradas apenas na comparação da apresentação clínica de interesse com a população controle:

A*23:01 e tolerância a PHT e OXC.

Este alelo mostrou-se associado à tolerância a PHT e OXC. Foi encontrado em 12 (16,4%) pacientes tolerantes a PHT e 10 (10,9%) dos pacientes tolerantes a PHT RCA- contra 303 (7,6%) dos pacientes controles, com diferenças pouco expressivas entre a população tolerante e tolerante RCA-.

Cinco (27,8) entre 18 pacientes tolerantes a OXC RCA- apresentaram este alelo, com diferença estatística em relação à população controle OR(IC) = 4,6 (1,3-59,6; $p=0,0099$). A comparação entre a população tolerante a OXC em comparação ao controle também indicou uma associação semelhante, com OR = 2,68 ($p=0,04$) porém neste caso o intervalo de confiança incluiu a unidade e, portanto, a comparação foi considerada não significativa.

Este alelo mostrou uma associação, ainda que fraca, entre pacientes com epilepsia RCA- (14 pacientes, 14,3%) e controles, com OR(IC)=2,01 (1,04-3,62) ($p=0,015$), 13 destes pacientes eram tolerantes a PHT ou OXC. É pouco provável que a epilepsia por si só tenha influenciado estes resultados uma vez que não foi observada associação entre o alelo e pacientes com epilepsia RCA+.

Considerando estes resultados, é possível também que o alelo influencie a tolerância a RCA e não apenas a RCA MACs específicas.

A*24:02 (ausência de) e epilepsia, tolerância a CBZ, PB e PHT.

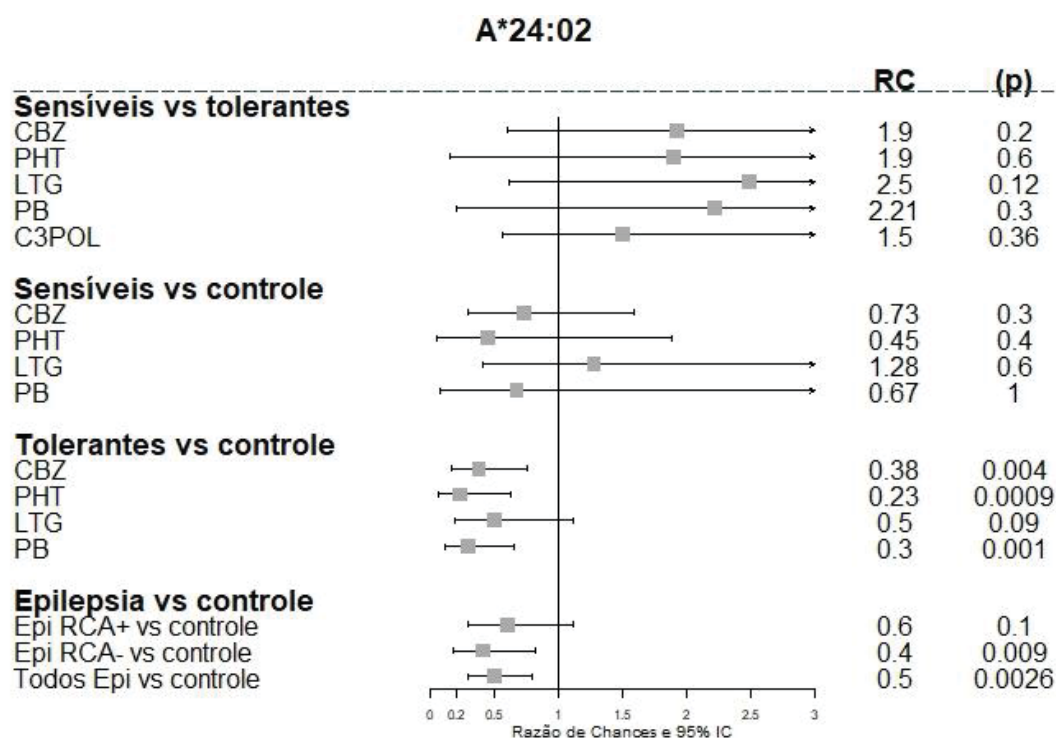
Em comparação a 785 (19,8%) controles, este alelo foi encontrado em nove (8,6%) pacientes tolerantes a CBZ (OR=0,38, $p=0,004$), sete (6,9%) a

PB (OR0,3 $p=0,001$); e quatro (5,5%) tolerantes a PHT (OR=0,23 $p = 0,001$), mostrando associação entre a ausência deste alelo e a tolerância aos MACs citados. Os resultados na comparação entre pacientes tolerantes RCA- e controles foram semelhantes, porém com valores de p menos relevantes. Embora os pacientes RCA+ tenham apresentado uma frequência absoluta maior deste alelo do que os tolerantes (10 a 15%), não houve diferença relevante entre RCA+ e tolerantes ou RCA+ e controles.

Observou-se uma menor frequência deste alelo entre pacientes com epilepsia (10,9%) em relação ao controle ($p=0,0026$). Embora apenas a população com epilepsia RCA- tenha se mostrado diferente do controle ($p=0,009$), apenas a ocorrência de RCA não explica o resultado, uma vez que não houve diferença estatística na frequência deste alelo entre pacientes com e sem história de RCA ($p=0,21$). Todos os pacientes com epilepsia RCA- eram tolerantes a CBZ. Os resultados das comparações relevantes para este alelo são mostrados na Figura 8.

Entre os 12 pacientes RCA+ com epilepsia e A*24:02, três apresentaram SSJ/NET (dois por CBZ e um por PHT), um DRESS (LTG) e oito EMP (quatro por LTG, três por CBZ e um por PHT) porém estas associações não foram estatisticamente significativas.

Figura 8 - Associação entre o alelo A*24:02 e diversos fenótipos clínicos.



FONTE: O autor (2021)

Legendas:

CBZ – carbamazepina; C3POL (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina); LTG – lamotrigina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; Epi RCA+ - pacientes com epilepsia e história de RCA; Epi RCA- - pacientes com epilepsia sem história de RCA; Todos Epi – todos os pacientes com epilepsia.

A*31:01 e associação a RCA e EMP por CBZ, epilepsia e RCA induzida por MAC.

Em comparação ao controle, o alelo A*31:01 esteve associado a qualquer RCA por CBZ (OR=3,87; $p=0,6 \cdot 10^{-7}$), CBZ+OXC (OR=3,4. 10^{-6}), PHT (OR=4,4; $p=0,0009$), e por qualquer MAC do grupo C3POL (OR=2,7; $p=0,00002$). Entre os pacientes controle, 350 (9%) apresentaram o alelo, contra 15 (28,8%), 15 (27%), 6 (30%) e 22 (21%) dos pacientes com RCA por CBZ, CBZ+OXC, PHT e C3POL, respectivamente. Na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes apenas na avaliação de qualquer RCA por CBZ foi observada uma associação de risco, com OR= 2 ($p=0,04$), porém o intervalo de confiança que inclui a unidade não permite que este risco seja estabelecido com segurança (IC = 0,99-5,06).

A associação entre o alelo e CBZ+OXC ocorreu exclusivamente devido à presença de RCA por CBZ. A associação a C3POL ocorreu principalmente devido a somatória de RCA por CBZ e PHT (com um caso de reação cruzada entre os dois MACs); embora um caso de EMP por LTG e outro por PB também tenham ocorrido entre estes pacientes.

Entre os casos de RCA por CBZ, nove foram do tipo EMP, correspondendo a 29,3% dos casos devido a este MAC e isso também foi estatisticamente significativo em relação à população controle (OR =3,87; $p=0,0002$).

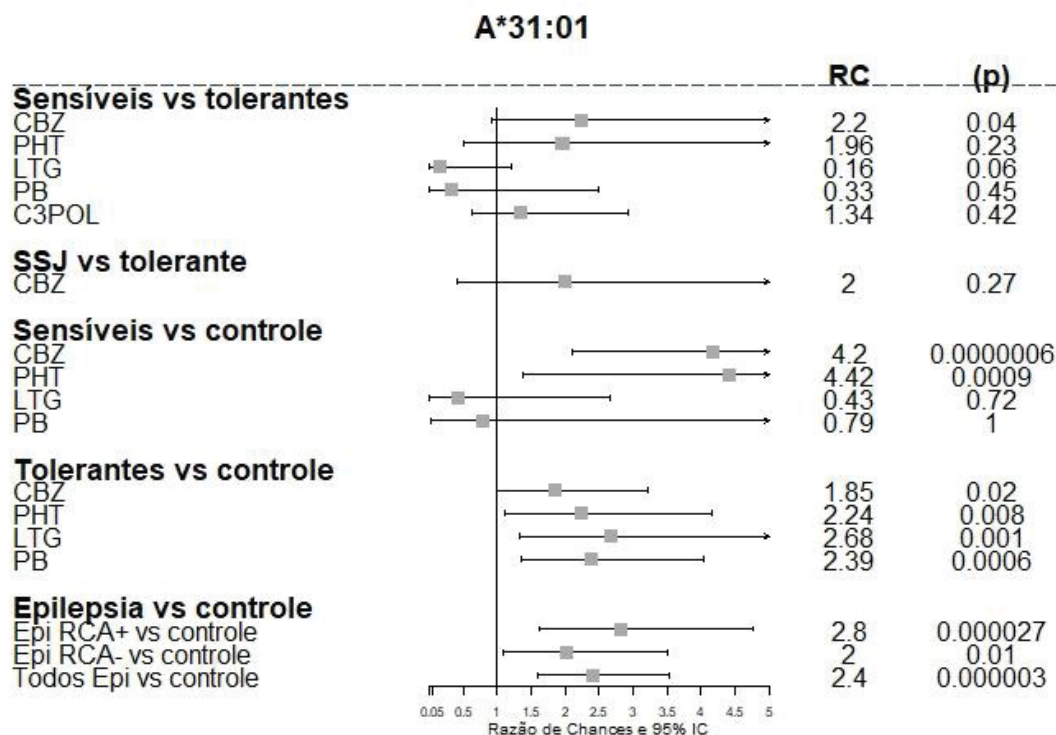
Surpreendentemente, este mesmo alelo esteve ligado à tolerância a RCA por PB, PHT e LTG, presente respectivamente em 19 (18,8%, $p=0,0006$), 13 (17,8%, $p=0,008$) e 13 (20,6%, $p=0,004$) dos pacientes tolerantes a estes MACs, contra 8,8% dos controles.

O fato de o mesmo alelo estar associado tanto a ocorrência de qualquer RCA quanto a tolerância a RCA por PHT sugere que outro fator não analisado interfira nesta relação, desequilibrando-a a favor de um ou outro desfecho.

Por fim, o HLA-A*31:01 esteve associado a maior risco de epilepsia. Ocorreu mais frequentemente presente entre pacientes com epilepsia (36 pacientes, 18,8%) do que entre controles, com OR (IC) = 2,4 (1,6-3,5) ($p=0,000003$). Este alelo ocorreu com maior frequência entre pacientes com epilepsia tanto RCA- (16%) ($p=0,01$) quanto RCA+ (21,5%) ($p=0,00027$).

A Figura 9 mostra as principais comparações de frequências do alelo A*31:01 entre os diversos grupos.

Figura 9 – Associação entre o alelo A*31:01 e diversos fenótipos clínicos.



FONTE: O autor (2021)

Legendas:

CBZ – carbamazepina; C3POL (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina); LTG – lamotrigina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; Epi RCA+ - pacientes com epilepsia e história de RCA; Epi RCA- - pacientes com epilepsia sem história de RCA; Todos Epi – todos os pacientes com epilepsia.

Outros alelos HLA-A: A*33:01 e tolerância a RCA.

O alelo A*74:01 foi associado a maior risco de RCA por PB ou PRM pois esteve presente em dois pacientes RCA+ (13%) contra 46 (1,1%) controles ($p=0,014$). Embora a relação tenha sido estatisticamente significativa, deve ser considerada com cautela dada a baixa frequência do alelo na população controle e baixo número absoluto de casos positivos para o alelo.

O alelo A*33:01 foi observado em sete (8,1%) dos pacientes tolerantes a CBZ RCA- contra 120 (3%) dos controles ($p=0,007$). Como estas associações não foram observadas quando uma amostra maior, composta por pacientes tolerantes a estes fármacos, porém sensíveis a outros foram comparados aos controles, é possível que este efeito esteja associado a

tolerância a RCAs em geral e não MACs específicas. De fato, ao comparar todos os pacientes RCA- com controles, observou-se um OR (IC) = 2,46 (0,94-5,44, $p=0,032$) para o alelo A*33:01.

Tabela 8 - Síntese das comparações fenotípicas estatisticamente relevantes, por alelo do gene HLA-A

Gene	Alelo	MAC ou fenótipo	RCA ou fenótipo	RCA+/ tolerantes		RCA+/ controle		RCA+/- tolerantes RCA-		Tolerantes/ controle		Tolerantes RCA- /controle		% tol RCA+	% cont
				(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR		
A		C3POL	Qualquer	-	-	0,002	3,3	-	-	-	-	-	-	3	7
A	02:05	CBZ	Qualquer	-	-	0,005	4,97	-	-	-	-	-	-	3	10
A		CBZ+ OXC	Qualquer	0,019	6,28*	<0,0001	5,6	-	-	-	-	-	-	1,8	11
A	03:01	PHT	EMP	0,009	4,71*	0,009	3,82*	-	-	-	-	-	-	15	46,1
A		PHT	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,005	2,38	0,002	2,8	16,4	10
A	23:01	OXC	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0099	4,64	27,8*	20
A	33:01	CBZ	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,017	2,64*	0,007	2,83*	8,1*	1,9
A	74:01	PB+ PRM	Qualquer	-	-	0,014	13	-	-	-	-	-	-	3	13

Legendas: C3POL - RCA por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ - carbamazepina; CBZ + OXC - RCA por carbamazepina ou oxcarbazepina; Controle - população de doadores de medula óssea; EMP - Exantema maculopapular;; MAC - Medicação anticrise associada à RCA; nenhuma - alelo marcador de tolerância; PB + PRM - RCA por fenobarbital ou primidona; PHT - fenitoína; OXC - Oxcarbazepina; RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; Tolerantes - pacientes tolerantes ao dado MAC; Tolerantes RCA- - pacientes RCA- tolerantes ao dado MAC. % tol, % RCA+ e % cont referem-se respectivamente à porcentagem de indivíduos portadores daquele alelo nos grupos tolerante, RCA+ e controle.

OR marcados como * apontam valores que incluem 0,9 a 1 (para OR<1) ou 1 a 1,1 (para OR>1). * apontam frequência entre pacientes tolerantes RCA-. As comparações fenotípicas para os alelos A*24:01 e A*31:01 estão apresentadas nas Figuras 8 e 9. Células em branco preenchidas por traço representam análises cujo resultado não foi estatisticamente relevante.

6.2.7 HLA-B

Três alelos do HLA-B estiveram associados a mais de um fenótipo: B*07:02, B*41:01 e B*53:01. O resumo de todas as associações estatisticamente significativas do HLA-B está apresentado na Tabela 10.

Alelos HLA com associações relevantes tanto na comparação entre tolerantes e sensíveis quanto na comparação com a população controle:

B*35:02 e SSJ/NET por CBZ

O alelo B*35:02 esteve associado a maior risco de SSJ/NET por CBZ; com OR=24,6 em comparação ao grupo tolerante ao mesmo MAC (P=0,005), OR=20,1 em comparação aos tolerantes RCA- (p=0,0099) e OR=7,5 em relação à população controle (p=0,01). Este alelo foi observado em três (20%) dos 15 pacientes com história de SSJ/NET por CBZ contra apenas 1 paciente (0,9%) tolerante, 123 (3,1%) dos controles; além de dois pacientes com EMP por LTG, um EMP e um SSJ/NET por PHT.

B*41:01 e tolerância a CBZ e PHT.

A presença deste alelo esteve associada a tolerância a CBZ e PHT quando comparado à população controle. Embora tenha sido observado em apenas 51 sujeitos controle (1,3%), esteve presente em seis (5,7%) (p<0,0001) e quatro (7,5%) (p=0,0056) pacientes RCA- tolerantes a CBZ e PHT respectivamente.

Observou-se ainda uma associação a tolerância a C3POL entre pacientes B*41:01, porém os seis pacientes nesta categoria eram também os tolerantes a CBZ e PHT. Nenhum dos 106 pacientes com RCA a MACs C3POL apresentou o alelo (p=0,01), ainda assim não é possível afirmar que este número seja diferente do esperado para a população controle dada a baixa frequência do alelo. Por outro lado, a baixa frequência alélica na população geral também pode explicar a ausência de relevância estatística na comparação entre tolerantes a PHT e CBZ e RCA+. Isso porque se esta população apresentar a mesma frequência alélica que os controles, seriam

necessários pelo menos 100 casos de RCA para cada uma destas MACs para encontrar apenas um paciente com o alelo.

B*53:01 e RCA por OXC

Pacientes B*53:01 apresentaram maior risco de qualquer RCA por OXC (OR=21,6; $p=0,008$). Dois (40%) pacientes com RCA a OXC apresentaram este alelo, contra 118 (3%) controles. Nenhum paciente tolerante a OXC apresentou B*53:01, porém a diferença entre pacientes RCA+ e tolerantes foi mais fraca ($p=0,014$). Entre pacientes RCA+ e RCA-, oito apresentaram o alelo (três sensíveis a CBZ, um a CBZ e OXC, um a OXC, um a PHT e dois RCA-).

A seguir são descritos os alelos HLA com associações relevantes encontradas apenas na comparação da apresentação clínica de interesse com a população controle:

B*07:02 e associação a RCA e EMP por LTG.

Esse alelo mostrou-se um fator de risco tanto para RCA quanto para EMP por LTG. Foi observado em seis (37,5%) pacientes com EMP e oito (32%) pacientes com RCA (dois DRESS somados aos casos de EMP) contra 510 (12,8%) controles, com OR (p) respectivamente de 3,2 ($p=0,004$) e 4,06 ($p=0,0004$).

Os pacientes tolerantes a LTG apresentaram uma frequência alélica semelhante à do controle (12,7%). Na comparação entre pacientes RCA- e RCA+ o alelo também se apresentou como risco para EMP e RCA ao MAC, OR (IC, p) = 4 (0,94-16,9, $p=0,02$) e 3,2 (0,9-11,5, $p=0,03$), porém a relevância estatística é questionável uma vez que o intervalo de confiança inclui a unidade.

Outros alelos marcadores de sensibilidade ou tolerância.

Nenhum dos 53 pacientes RCA- tolerantes para PHT apresentou o alelo B*44:02, observado em quase 10% dos indivíduos controles ($p=0,008$). A frequência do alelo entre pacientes sensíveis a este MAC foi de 5%, porém não houve diferença estatística deste grupo em relação aos tolerantes RCA- ou em relação aos controles. O alelo não esteve associado a epilepsia ou pacientes com epilepsia RCA-.

Uma maior frequência alélica entre pacientes tolerantes a OXC também foi observada para B*44:03, presente em oito (24,2%) dos pacientes tolerantes a este MAC em relação a 399 (10%) dos sujeitos controles (OR = 2,86; $p=0,007$). Seis destes pacientes eram do grupo RCA- (os outros dois apresentaram EMP por CBZ e SSJ por PB). Também houve diferença entre o grupo tolerante a OXC RCA- e controle (OR=4,47; $p=0,001$). Como esperado de acordo com a frequência alélica observada entre controles, nenhum dos cinco pacientes sensíveis a OXC apresentou o alelo. Entre todos os pacientes RCA+ e RCA-, 27 pacientes (13,2%) apresentaram o B*44:03, frequência semelhante à observada entre controles ($p=0,152$).

Nenhum dos 4170 sujeitos avaliados apresentou o alelo B*15:20.

Tabela 9 - Síntese das comparações fenotípicas estatisticamente relevantes, por alelo do gene HLA-B.

Gene	Alelo	MAC ou fenótipo	RCA ou fenótipo	RCA+/ tolerantes		RCA+/ controle		RCA+/- tolerantes RCA-		Tolerantes/ controle		Tolerantes RCA- /controle		% Tol	% RCA+	% cont
				(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR			
B	07:02	LTG	Qualquer	-	-	0,004	3,2	-	-	-	-	-	-	13	32	13
B		LTG	EMP	-	-	0,0004	4,06	-	-	-	-	-	-	13	37,5	13
B	35:02	CBZ	SSJ	0,005	24,6	0,01	7,8	0,0099	20,1	-	-	-	-	0,9	20	3,1
B		C3POL	Nenhuma	0,01	0,07	-	-	-	-	<0,0001	5	<0,0001	5	6,1	0	0
B	41:01	CBZ	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,0001	4,6	<0,0001	5,7	5,7	0	1,3
B		PHT	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,017	4,45	0,0056	6,26	5,5	0	0
B	44:02	PHT	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	-	-	0,008	0,09	0*	5	9,6
B	44:03	OXC	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,007	2,86	0,001	4,47	24,2	0	10
B	53:01	OXC	Qualquer	0,014	47,9	0,008	21,6	-	-	-	-	-	-	0	40	3

Legendas: C3POL - RCA por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ - carbamazepina; Controle - população de doadores de medula óssea; EMP - Exantema maculo papular; LTG - lamotrigina; MAC - Medicação anticrise associada à RCA; Nenhuma - alelo associado à tolerância; OXC - Oxcarbazepina; PHT - fenitoína; RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; SSJ - espectro síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica; Tolerantes - pacientes tolerantes ao dado MAC; Tolerantes RCA- - pacientes RCA- tolerantes ao dado MAC. % tol, % RCA+ e % cont referem-se respectivamente à percentagem de indivíduos portadores daquele alelo e relativo ao determinado MAC nos grupos tolerante, RCA+ e controle.

OR marcados como * apontam valores que incluem 0,9 a 1 (para OR<1) ou 1 a 1,1 (para OR>1). * apontam frequência entre pacientes tolerantes RCA. Células em branco preenchidas por traço representam análises cujo resultado não foi estatisticamente relevante.

6.2.8 HLA-C

Três alelos do gene C estiveram ligados a mais de uma apresentação clínica: C*02:10, C*17:01 e C*18:02. O resumo de todas as associações estatisticamente significativas do HLA-C está apresentado na Tabela 11.

Alelos HLA com associações relevantes tanto na comparação entre tolerantes e sensíveis quanto na comparação com a população controle:

C*02:10 e RCA por PB

Este alelo esteve associado a maior risco de RCA por PB tanto na comparação com a população tolerante (OR=25,7, $p=0,005$) quanto com a população controle (OR=13,9, $p=0,0023$). A frequência deste alelo na população controle foi de 2% e entre tolerantes, 0,9% contra 21% (três pacientes) dos pacientes com história de RCA por PB.

O paciente com RCA por PRM não apresentou o alelo e, portanto, apesar da análise de risco da combinação PB e PRM mostrar associação ao alelo, esta deveu-se exclusivamente à presença do alelo entre pacientes sensíveis a PB.

C*17:01 e tolerância a MACs C3POL (CBZ, PB e PHT).

Este alelo esteve associado a tolerância a CBZ, PB e PHT. Enquanto sua frequência na população controle foi de 3%, esse alelo foi observado em oito (7,9%) dos pacientes tolerantes a PB; seis (11,3%) e oito (9,3%) dos pacientes RCA- tolerantes a PHT e CBZ, respectivamente. Também foi observada uma maior frequência do alelo entre tolerantes a PHT em relação a controles ($p=0,027$), OR = 2,81, porém com um intervalo de confiança que incluiu a unidade (0,98 a 6,64) e tolerantes a CBZ ($p=0,18$) OR (IC) = 2,6 (1,06-5,48).

Observou-se um risco muito baixo de RCA (OR=0,095) entre os portadores deste alelo ($p=0,008$), evidenciada na comparação de tolerantes e

sensíveis a MACs C3POL. Apenas um (1,9%) paciente RCA+ apresentou o alelo. No entanto, este único paciente apresentou SSJ a CBZ e EMP a LTG.

A seguir são descritos os alelos HLA com associações relevantes encontradas apenas na comparação da apresentação clínica de interesse com a população controle:

Outros alelos do HLA-C:

C*04:01 e tolerância a OXC.

Este alelo foi muito frequente na população controle (30,3%), porém ainda mais frequente entre pacientes RCA- tolerantes a OXC (66,7%), sendo encontrado em 12 pacientes ($p=0,008$). Dois pacientes sensíveis a este fármaco (40%) apresentaram o mesmo alelo, sem diferença em relação à população tolerante. Uma vez que a frequência foi alta em todos os grupos estudados, este achado deve ser confirmado por estudo semelhante em uma amostra maior.

C*05:01 e tolerância PHT.

O alelo C*05:01 foi observado em 12% dos sujeitos controles e 20% dos pacientes RCA+ para PHT, porém em 0% dos 53 pacientes RCA- tolerantes a PHT. Dois pacientes RCA+ tolerantes para PHT apresentaram este alelo e a diferença entre tolerantes a PHT e controles também foi relevante, OR (IC)= 0,2 (0,02-0,78, $p=0,009$). Não houve diferença estatística na comparação entre pacientes RCA+ e tolerantes RCA- ($p=0,07$) mas sim na comparação entre tolerantes RCA- e controles ($p=0,002$).

Tabela 10 - Síntese das comparações fenotípicas estatisticamente relevantes, por alelo do gene HLA-C.

Gene	Alelo	MAC ou fenótipo	RCA ou fenótipo	RCA+/ tolerantes		RCA+/ controle		RCA+/ tolerantes RCA-		Tolerantes/ controle		Tolerantes RCA- /controle		% ToI	% RCA+	% Cont
				(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR			
C	02:10	PB	Qualquer	0,005	25,67	0,0023	13,9	0,014	17,5	-	-	-	-	0,9	21	2
C		PB + PRM	Qualquer	0,006	24,36	0,0028	12,8	-	-	-	-	-	-	0,9	20	
C	04:01	OXC	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0008	4,6	66,7	40	30,3
C	05:01	PHT	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,009	0,2	0,002	0,07	0	10	11,9
C		C3POL	Qualquer	0,008	0,095	-	-	-	-	0,0007	3,18	<0,0001	3,18	9	0,9	
C	17:01	CBZ	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,009	2,59*	0,001	3,2	9,3	1,9	3
C		PB	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	0,006	2,7	<0,0001	3,5	10,1	0	
C		PHT	Nenhuma	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0006	4	11,3	0	

Legendas: C3POL - RCA por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ - carbamazepina; Controle - população de doadores de medula óssea; MAC - Medicação anticrise associada à RCA; OXC - Oxcarbazepina; PB - fenobarbital; PB + PRM - RCA por fenobarbital ou primidona; PHT - fenitoína; Nenhuma - alelo marcador de tolerância RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; Tolerantes - pacientes tolerantes ao dado MAC; Tolerantes RCA- - pacientes RCA- tolerantes ao dado MAC. % Tol, % RCA+ e % Cont referem-se respectivamente à porcentagem de indivíduos portadores daquele alelo e relativo ao determinado MAC nos grupos tolerante, RCA+ e controle.
 OR marcados como * apontam valores que incluem 0,9 a 1 (para OR<1) ou 1 a 1,1 (para OR>1). * apontam frequência entre pacientes tolerantes RCA.
 Células em branco preenchidas por traço representam análises cujo resultado não foi estatisticamente relevante.

6.2.9 Alelos HLA de Classe II.

Oito alelos do HLA de classe II estiveram associados a mais de uma apresentação clínica. Apenas os HLA-DRB1 e DQB1 estiveram disponíveis para a população controle. A Tabela 12 resume todas as associações estatisticamente significativas do HLA de classe II.

Alelos HLA com associações relevantes tanto na comparação entre tolerantes e sensíveis quanto na comparação com a população controle:

DPA1*02:02 e RCA por CBZ, CBZ+OXC e EMP por CBZ.

Este alelo esteve associado a maior risco de RCA por CBZ ($p=0,003$) e combinação de CBZ com OXC ($p=0,0008$) bem como a EMP por CBZ ($p=0,005$) em relação aos pacientes tolerantes aos mesmos MACs (OR respectivamente de 4,16, 5,08 e 4,41).

DPA1*03:01 e DPB1*105:01 e RCA a PB.

Estes alelos foram associados a maior risco de RCA por PB (OR=25,6). Cada alelo foi observado em três (21%) dos 14 pacientes sensíveis a PB contra apenas um (0,9%) dos 101 tolerantes ao mesmo MAC ($p=0,005$). O paciente sensível a PRM não apresentou nenhum dos alelos.

DPB1*04:01

Este alelo esteve associado a menor risco de RCA por CBZ e C3POL (OR=0,38 e 0,42, respectivamente). No entanto, ainda esteve presente em uma alta proporção dos pacientes sensíveis a estes MACs (35% e 40% contra 58% e 59% dos tolerantes, respectivamente). Sendo assim, sua aplicabilidade clínica é provavelmente baixa.

DRB1*04:02 e RCA e EMP a PHT.

Este alelo esteve associado a maior risco de RCA e EMP por PHT tanto na comparação com indivíduos controles (OR=7,19 e 8,6, respectivamente) quanto na comparação com tolerantes (OR=17,2 e 20,2,

respectivamente). Foi observado em quatro (20%) e três (23,1%) dos pacientes com RCA e EMP por PHT contra 144 (3,4%) e um (1,3%) dos pacientes tolerantes ao mesmo MAC.

A seguir são descritos os alelos HLA com associações relevantes encontradas apenas na comparação da apresentação clínica de interesse com a população controle:

DRB1*04:04 e RCA por CBZ

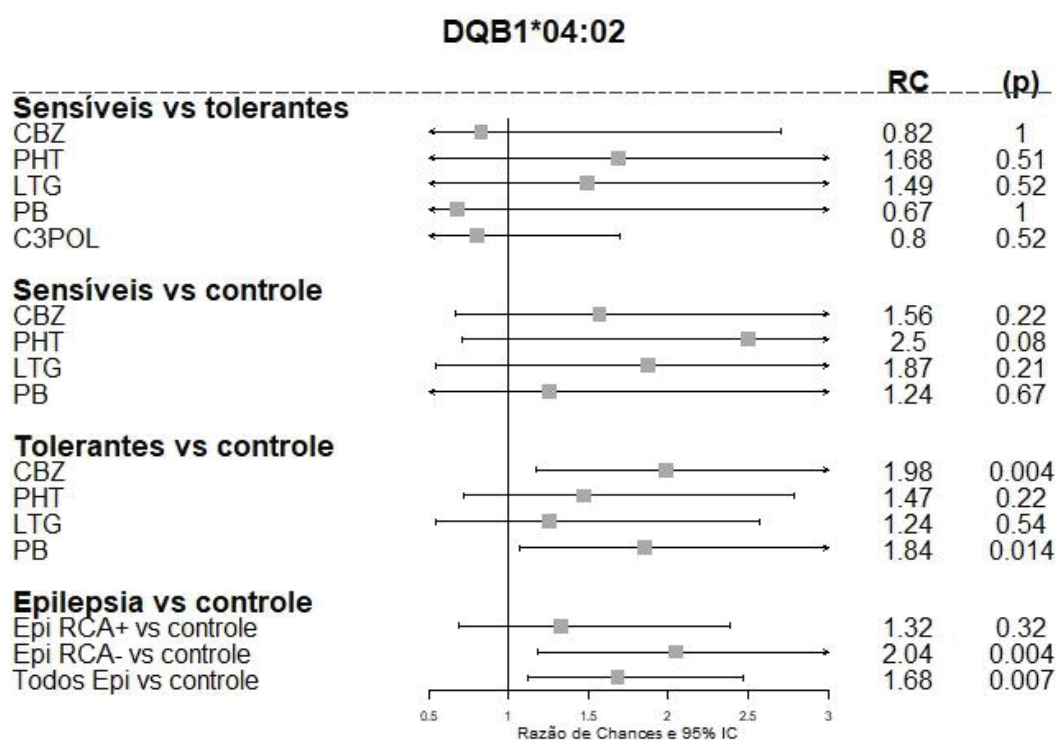
Este alelo foi observado mais frequentemente entre pacientes com RCA por CBZ (13,6%) em relação a controles (4%) ($p=0,0019$). Não houve diferença estatística entre sensíveis e tolerantes ($p=0,09$).

DQB1*04:02 e epilepsia

Este alelo foi mais frequentemente observado entre RCA- (tolerantes C3POL, 21,4%) do que em relação a controles (11,8%) ($p=0,003$), e entre tolerantes a CBZ (20,9%) em relação a controles ($p=0,0096$) porém não houve diferença estatística na comparação entre RCA+ (17,9%) e RCA-.

Este alelo esteve associado também a epilepsia, sendo presente em 18,3% dos pacientes nesta condição ($p=0,007$). Em relação à população controle, apenas o grupo com epilepsia RCA- mostrou-se estatisticamente diferente ($p=0,004$). Não houve diferença estatística entre os grupos de paciente com epilepsia RCA+ e RCA- ($p=0,25$). A Figura 10 mostra a relação entre o alelo e os diversos grupos.

Figura 10 – Associação entre o alelo DQB1*04:02 e diversos fenótipos clínicos.



FONTE: O autor (2021)

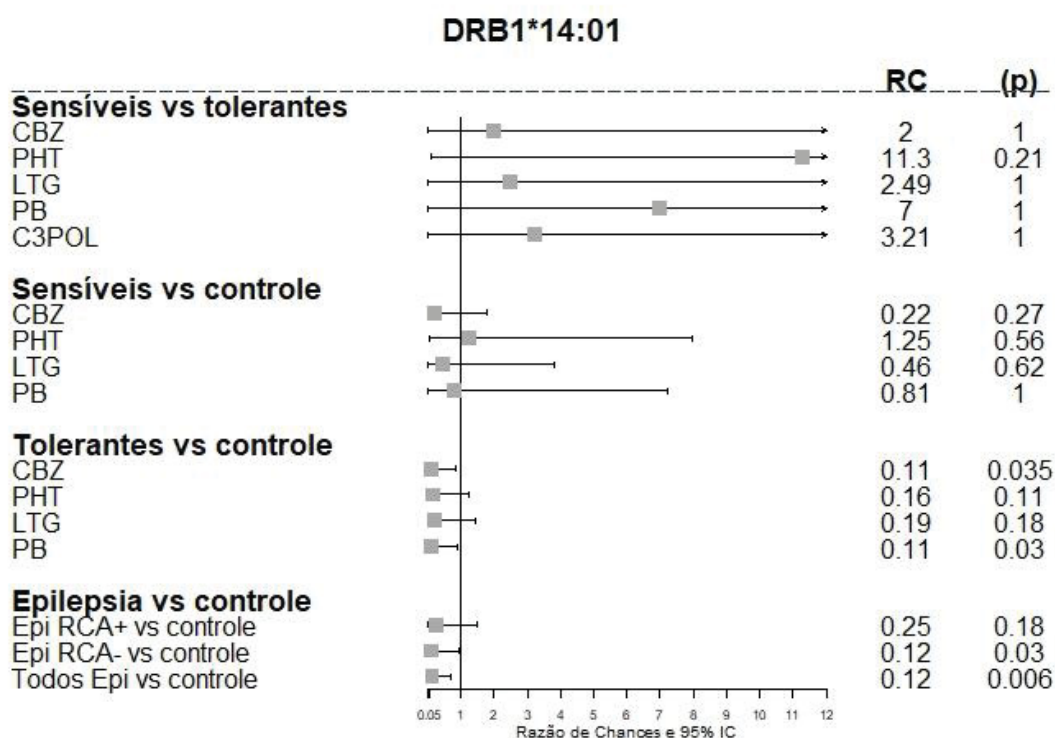
Legendas:

CBZ – carbamazepina; C3POL (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina); LTG – lamotrigina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; Epi RCA+ - pacientes com epilepsia e história de RCA; Epi RCA- - pacientes com epilepsia sem história de RCA; Todos Epi – todos os pacientes com epilepsia.

DRB1*14:01 e epilepsia

Este alelo não esteve associado a nenhuma RCA. Observou-se que pacientes com epilepsia apresentaram menos frequentemente este alelo em relação à população controle (OR=0,12, p=0,006; IC=0,003 a 0,72). Apenas um (0,5%) paciente com epilepsia apresentou o alelo, em comparação a 160 (4%) controles. A Figura 11 mostra a relação entre o alelo e os diversos grupos.

Figura 11 – Associação entre o alelo DRB1*14:01 e diversos fenótipos clínicos.



FONTE: O autor (2021)

Legendas:

CBZ – carbamazepina; C3POL (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina); LTG – lamotrigina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; Epi RCA+ - pacientes com epilepsia e história de RCA; Epi RCA- - pacientes com epilepsia sem história de RCA; Todos Epi – todos os pacientes com epilepsia.

Outros alelos de classe II – DRB1*14:02 e SSJ/NET a CBZ

DPA1*01:03 – este alelo foi observado em quase todos os pacientes tolerantes a PB (96%) contra 63% dos sensíveis. Embora tenha se associado a tolerância ao fármaco, a alta frequência em ambos os grupos compromete sua relevância clínica.

DRB1*01:03 foi observado em dois (18,2%) dos pacientes com EMP por PB; não houve diferença em relação aos pacientes tolerantes (2,9%) ($p=0,07$), mas sim em relação ao controle (1,2%), sendo associado a maior risco de EMP (OR=18,9, $p=0,0073$).

DRB1*14:02 este alelo foi associado a maior risco de SSJ/NET a CBZ (OR=11,8) em relação a controles ($p=0,003$). Foi observado em 20% dos casos contra 2% dos controles e 2,8% dos tolerantes. Na comparação com tolerantes, mostrou um risco duvidoso, com OR=8,22 (0,99-58,6) ($p=0,025$), que deve ser comprovado ou refutado com uma amostra maior.

Tabela 11 - Síntese das comparações fenotípicas, por alelo do sistema HLA da classe II.

Gene	Alelo	MAC ou fenótipo	RCA ou fenótipo	RCA+/ tolerantes		RCA+/ controle		RCA+/ tolerantes RCA-		Tolerantes/ controle		Tolerantes RCA- /controle		% Tol RCA+	% Cont
				(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR	(p)	OR		
DPA1	01:03	PB	EMP	0,003	0,07	-	-	0,0027	0,056	-	-	-	-	96	63,3
		CBZ	EMP	0,005	4,41	-	-	0,007	5,1	-	-	-	-	6,6	24,2
	02:02	CBZ	Qualquer	0,003	4,16	-	-	0,006	4,8	-	-	-	-	7	23
03:01		CBZ + OXC	Qualquer	0,0008	5,08	-	-	-	-	-	-	-	-	5	23
		PB	Qualquer	0,005	25,67	-	-	0,004	20,4	-	-	-	-	0,9	21
		PB + PRM	Qualquer	0,006	24,36	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9	20
04:01		C3POL	Qualquer	0,002	0,42	-	-	-	-	-	-	-	-	59	38
		CBZ	Qualquer	0,006	0,38	-	-	0,002	0,33	-	-	-	-	58	35
	105:01	PB	Qualquer	0,005	25,67	-	-	0,004	20,4	-	-	-	-	0,9	21
01:03		PB + PRM	Qualquer	0,006	24,36	-	-	-	-	-	-	-	-	0,9	20
		PB	EMP	-	-	0,0073	18,9	-	-	-	-	-	-	2,9	18,2
		PHT	EMP	0,01	20,23	0,0087	8,63	-	-	-	-	-	-	1,3	23,1
04:02		PHT	Qualquer	0,007	17,22	0,004	7,19	0,018	12,4	-	-	-	-	1,3	20
		CBZ	Qualquer	-	-	0,002	3,3	-	-	-	-	-	-	6	13,4
	04:04	CBZ + OXC	Qualquer	-	-	0,004	3	-	-	-	-	-	-	6	12
14:02	CBZ	SSJ	-	-	0,003	11,8	-	-	-	-	-	-	2,8	20	

Legendas: C3POL - RCA por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ - carbamazepina; CBZ + OXC - RCA por carbamazepina ou oxcarbazepina; Controle - população de doadores de medula óssea; EMP - Exantema maculo papular; MAC - Medicação antitricise associada à RCA; PB + PRM - RCA por fenobarbital ou primidona; PHT - fenitoína; nenhuma - comparação entre pacientes que não tiveram nenhum rash e controle; RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; SSJ - espectro síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica; Tolerantes - pacientes tolerantes ao dado MAC; Tolerantes RCA- - pacientes RCA- tolerantes ao dado MAC. Tol, % RCA+ e % Cont referem-se respectivamente à percentagem de indivíduos portadores daquele alelo e relativo ao determinado MAC nos grupos tolerante, RCA+ e % Cont OR marcados como * apontam valores que incluem 0,9 a 1 (para OR<1) ou 1 a 1,1 (para OR>1). * apontam frequência entre pacientes tolerantes RCA. Células em branco preenchidas por traço representam análises cujo resultado não foi estatisticamente relevante. Os resultados dos alelos DQB1*04:02 e DRB1*14:01 estão apresentados nas Figuras 10 e 11.

6.3 Alelos HLA e interações alélicas.

As interações entre os alelos que mostraram associação a RCA foram estudadas de acordo com a metodologia demonstrada no Quadro 1 e apresentadas, por fármaco ou grupo de fármaco na Tabela 13. Apenas os alelos que apresentaram uma associação estatisticamente relevante na comparação entre RCA+ e tolerantes foram avaliados por esta metodologia.

Para os casos em que apenas uma associação entre alelo, RCA e fármaco foi encontrada, foram descritas no texto a razão de chances calculada pelo método de Haldane (OR Haldane) e os resultados dos testes exatos de Fisher na comparação entre população RCA+ e tolerantes ao MAC (RCA+ e RCA-).

Qualquer RCA por CBZ:

Quando todos os tipos de RCA foram agrupados, o alelo DPA1*02:02 foi associado a maior chance de RCA e o DPB1*04:01 mostrou-se um fator de proteção. O fator de risco observado para DPA1*02:02 manteve-se presente tanto em pacientes DPB1*04:01 positivos quanto negativos (a associação de DPA1*02:02 mostrou-se independente de DPB1*04:01), porém a proteção associada a DPB1*04:01 manteve-se apenas entre pacientes DPA1*02:02 negativos. Assim, a proteção observada entre pacientes DPB1*04:01 não foi mantida na presença do alelo DPA1*02:02. Surpreendentemente, a presença do alelo DPB1*04:01 aumentou o risco entre pacientes DPA1*02:02 (embora a relevância estatística tenha sido perdida após a correção, $p=0,053$) e sua ausência a diminuiu. Houve diferença na associação entre estes dois alelos e não foi observado desequilíbrio de ligação entre pacientes RCA+ entre ou tolerantes.

Qualquer RCA por CBZ + OXC:

Devido à semelhança da estrutura química da CBZ e da OXC, a associação entre qualquer RCA causada por qualquer um destes fármacos também foi avaliada. O alelo DPA1*02:02 também se mostrou um fator de risco para RCA por esta associação de MAC. Além disso, O alelo A*02:05

também foi associado a maior risco de qualquer RCA quando CBZ e OXC foram agrupados. Quanto um alelo esteve presente e o outro não, tanto o alelo A*02:05 quanto o DPA1*02:02 mantiveram-se como fatores de risco para RCA por CBZ + OXC (embora a relevância do alelo A*02:05 tenha se perdido após correção). O mesmo não pôde ser comprovado na presença de ambos os alelos. Não houve desequilíbrio de ligação, diferença ou combinação de associação.

Qualquer RCA por OXC:

O alelo B*53:01 mostrou-se um fator de risco para RCA por OXC ($p=0,014$, OR Haldane = 47,8, IC=1,4- ∞).

EMP por CBZ:

Apenas o alelo DPA1*02:02 esteve ligado a EMP por CBZ, como fator de risco ($p=0,005$, OR Haldane = 4,38, IC=1,26-15,8).

Espectro SSJ-NET:

Apenas um alelo foi associado ao espectro SSJ-NET provocado por CBZ, o B*35:02 ($p=0,005$, OR Haldane = 19,5, IC=1,81-1363).

Qualquer RCA por PHT:

O alelo DRB1*04:02 esteve associado a maior risco de qualquer RCA por PHT ($p=0,007$, OR Haldane=13,2; IC=1,57-893).

EMP por PHT:

Dois alelos estiveram associados a EMP por PHT: A*03:01 e DRB1*04:02. Nenhum paciente tolerante apresentou ambos os alelos, mas dois entre os três pacientes DRB1*04:02 com EMP por PHT apresentaram também A*03:01. Não foi possível estabelecer um desequilíbrio de ligação ou independência entre estes alelos, porém observou-se um aumento da razão de chances para EMP por PHT com a combinação destes alelos; a relevância estatística deste achado, contudo, foi perdida após a correção.

Qualquer RCA por PB:

Todos os sujeitos positivos para DPA1*03:01 tinham também o alelo DPB1*105:01 (n=8), destes, três apresentaram RCA por PB e apenas um era tolerante a este MAC. Entre estes oito pacientes, três apresentaram RCA por outro MAC (um por PHT, CBZ, VPA, PB e OXC, um por CBZ e um por PHT). Após a correção, as associações entre RCA por PB e os alelos DPA1*03:01 e DPB1*105:01 mantiveram-se estatisticamente significativas, com OR=20,4 para ambos. O teste [9] mostrou um desequilíbrio de ligação destes alelos entre pacientes sensíveis, mas não entre os tolerantes (teste [10]) (Tabela 13).

Como esperado, o estudo de associação entre os alelos C*02:10 e DPA1*03:01 foi semelhante ao estudo entre os alelos C*02:10 e DPB1*105:01. Observou-se que o alelo C*02:10 manteve-se como fator de risco entre pacientes negativos para os demais alelos mas não entre os positivos. O mesmo ocorreu para os outros dois alelos em relação a C*02:10. Entretanto, estas relações não mantiveram uma relevância estatística com $p < 0,01$ após a correção (associações provavelmente significantes). Não foi observado desequilíbrio de ligação, combinação ou diferença de associação entre estes alelos.

EMP por PB:

O alelo DPA1*01:03 foi o único associado a este fenótipo e mostrou-se um fator de proteção para EMP por PB ($p=0,003$, OR Haldane=0,07, IC=0-0,38).

Qualquer RCA por C3POL:

Apenas um alelo mostrou-se associado, como fator de proteção, a qualquer RCA por MACs do grupo C3POL, o C*17:01 ($p=0,007$; OR Haldane=0,13; IC=0,002-0,7).

Tabela 12 - Relação entre múltiplos alelos do sistema associados a RCA.

Alelo A	Alelo B	Associações independentes		A independente		B independente		Diferença de associações [7] +/-	Combinação de associações [8] ++/--	Associações entre A e B	
		[1] A	[2] B	[3]+	[4]+/-	[5]++	[6]+/-			[9] S	[10] T
Qualquer RCA – apenas CBZ											
DPA1 02:02	DPB1 04:01	4,05	0,38	6,6	2,7	(0,78)	0,32	8,54	2,1	(2,28)	(0,93)
Qualquer RCA – CBZ + OXC											
A 02:05	DPA1 02:02	5,5	4,9	(1,56)	5,7	(1,36)	5	(1,14)	(7,8)	(0,84)	(3,1)
Apenas EMP – PHT											
DRB1 04:02	A 03:01	4,7	16,1	(5)	(3,7)	(12,7)	(9,4)	(0,39)	47,3	(2,4)	(1,8)
Qualquer RCA - PB											
C 02:10	DPA1 03:01	20,4	20,4	(1,8)	20,6	(1,8)	20,6	(1)	(31,4)	(2,1)	(22,1)
C 02:10	DPB1 105:01	20,4	20,4	(1,8)	20,6	(1,8)	20,6	(1)	(31,4)	(2,1)	(22,1)
DPA1 03:01	DPB1 105:01	20,4	20,4	(2,3)	(8,7)	(2,3)	(8,7)	(1)	20,4	161	603

Legendas: CBZ – carbamazepina; OXC – oxcarbazepina; S – pacientes RCA+ ao fármaco; T – pacientes tolerantes ao fármaco.

Dados apresentados em razão de chances calculada através do método de Haldane (método de Woolf modificado por Haldane).

O detalhamento das comparações [1] a [10] é apresentado no Quadro 1.

Valores apresentados em negrito correspondem àqueles com $p < 0,05$ após correção, valores sem negrito àqueles que tinham $p < 0,05$ antes da correção, porém não após, aqueles apresentados em parentes correspondem àqueles com valor de p sem relevância estatística.

7 DISCUSSÃO

7.1 DADOS CLÍNICOS

7.1.1 MACs mais frequentemente associados a RCA

Os fármacos mais frequentemente associados a RCA neste estudo foram CBZ, LMT, PHT e PB; este resultado está alinhado com aqueles reportados por Hirsch et al. e Yang et al. (HIRSCH et al., 2008; YANG et al., 2011). Juntos, os fármacos do grupo C3POL foram responsáveis por 96% de todas as RCAs em geral e por todas as nossas RCAs graves. A preponderância destes fármacos entre os causadores de RCA está em consonância com dados previamente publicados (ARIF et al., 2007; BORRELLI et al., 2018; FREY et al., 2017; HIRSCH et al., 2008; HOSOHATA et al., 2019; HYSON; SADLER, 1997; MANI et al., 2019; ORDOÑEZ et al., 2015).

Os fármacos do grupo C3POL foram assim agrupados devido a seus maiores escores de notoriedade para RCA grave, de acordo com o projeto RegiSCAR (MOCKENHAUPT et al., 2008), porém em nosso estudo, observamos proporções semelhantes de RCA leve e grave provocadas por estes fármacos. Assim, é possível que a aplicabilidade deste índice possa ser estendida para RCAs em geral associadas a MACs e que este índice tenha pouco valor para prever gravidade de RCA quando o fármaco indutor é desta classe.

Uma associação, ainda que pequena, entre VPA, LEV e CZP e SJS/NET foi recentemente descrita em um estudo realizado através do sistema americano eletrônico de notificação de eventos adversos (BORRELLI et al., 2018). RCA induzido por LEV ou VPA foi raro em nosso estudo, mas muitos pacientes já estavam em uso de VPA quando da apresentação do exantema. O ácido valproico é reconhecido por aumentar o risco de SJS/NET uma vez que inibe o metabolismo de outros MACs, particularmente a lamotrigina, além de aumentar o nível sérico de frações livres de PB, PHT e CBZ, devido a sua maior afinidade de ligação a proteínas séricas em relação a estas outras MAC (MANI et al., 2019). Por si só, o VPA tem uma relação de

causalidade com SJS/NET mais fraca do que fármacos C3POL (MOCKENHAUPT et al., 2008). A combinação terapêutica com VPA foi encontrada em cerca de metade dos pacientes com SJS/NET induzida por lamotrigina em uma revisão de 70 casos publicados entre 1999 e 2014 (WANG et al., 2015).

7.1.2 Apresentação clínica da RCA

A classificação precisa das RCAs a MACs é um ponto fundamental tanto de seu manejo como do acompanhamento dos pacientes com epilepsia, uma vez que esta é uma doença crônica e que frequentemente requer tratamento farmacológico por toda a vida. Entretanto, a distinção entre formas leves e graves nem sempre é nítida. Em nosso estudo, o envolvimento mucoso foi relatado por 17% dos pacientes com formas leves e 42% dos pacientes com DRESS e isso, por si só, já pode dificultar a diferenciação destas formas de exantema com SJS/NET. Essa delimitação pode se tornar especialmente capiciosa na presença de febre, mal estar geral e um exantema mais intenso, sinais comumente presentes no DRESS e possíveis no EMP. Placas e vesículas foram observadas mais comumente na RCA grave ($P < 0,001$), mas mesmo estes sinais foram encontrados em alguns casos de EMP. Enquanto o exantema maculopapular é uma apresentação comum a todas as RCA, a progressão de um verdadeiro EMP a DRESS ou SJS/NET desencadeada pela não descontinuação do fármaco causal ainda é controversa (CRISAFULLI et al., 2019). Por outro lado, a sobreposição de alguns dos mecanismos imunes associados a EMP, DRESS e SJS é conhecida, e possivelmente mais de um destes mecanismos estão presentes na maioria das RCA (HOETZENECKER et al., 2016; LERCH; PICHLER, 2004). Nesse sentido, é compreensível encontrar quadros clínicos atípicos, sobretudo entre pacientes com EMP, cujos critérios diagnósticos são menos estritos em relação àqueles do DRESS ou da SJS/NET (CASAGRANDA et al., 2017; GARCÍA-GUTIÉRREZ et al., 2019; HORCAJADA-REALES; PULIDO-PÉREZ; SUÁREZ-FERNÁNDEZ, 2018; PINTO GOUVEIA et al., 2016).

A diferenciação entre exantema maculopapular e formas graves de RCA é um tema de interesse recorrente na literatura. Em um estudo

retrospectivo que avaliou lesões exantematosas provocadas por fármacos, a presença de dor cutânea, envolvimento mucoso ou o uso de MACs estiveram associados a progressão para RCA grave (MANRIQUEZ et al., 2016). Em outro estudo retrospectivo de 208 casos suspeitos para SJS/NET, EMP e DRESS foram os principais mimetizadores (WEINKLE et al., 2019). Este estudo sugeriu que a presença de lesões em alvo atípicas, linfopenia, febre e sinal de Nikolsky foram preditores de SJS/NET (WEINKLE et al., 2019). Entretanto, apenas um terço de nossos casos tiveram acesso a um especialista durante a fase aguda de sua doença e infelizmente estas informações dificilmente podem ser resgatadas na entrevista com paciente. Assim, o médico neurologista pode encontrar dificuldades para classificar a RCA quando o paciente se apresenta em consulta anos depois da fase aguda. Nesta circunstância a RCA pode ser encarada como grave até que o contrário seja provado. Em nosso estudo, o uso de figuras ilustrativas auxiliou no reconhecimento dos sinais cutâneos. Este é um procedimento simples e útil para a investigação de RCAs prévias no cenário da vida real.

7.1.3 Padrão de uso de MACs entre pacientes RCA+ e RCA-

Neste estudo, os pacientes com epilepsia e história de RCA usaram os fármacos do grupo C3POL menos frequentemente do que o grupo RCA- (mediana [IQR] de 1 [0; 2] e 3 [2; 4], respectivamente), e essa diferença foi estatisticamente significativa. O uso menos frequente de carbamazepina, fenitoína e lamotrigina em relação a outros MACs entre pacientes com história de RCA já foi relatada previamente (CHEN et al., 2017). Embora recomendasse-se que os MACs com maior índice de notoriedade sejam evitados para pacientes com história de RCA grave – para os quais VPA, GBP, CZP, TPM e LEV já foram sugeridos como fármacos seguros – a maioria dos nossos pacientes apresentou RCA leve. Não é possível estabelecer se a extensão desta conduta a todos os casos de RCA, leves ou graves, foi responsável pela baixa incidência de sensibilidade cruzada observada entre nossos pacientes (9%), em relação a taxas apresentadas em outros estudos, de 8,8 a 36% (ARIF et al., 2007; HIRSCH et al., 2008; HYSON; SADLER, 1997).

7.1.4 Sensibilidade cruzada a MACs

Metade dos pacientes com sensibilidade cruzada apresentaram a RCA secundária dias depois da melhora completa daquela provocada pelo MAC índice. Estes quadros podem representar reações de reativação devido a uma estimulação imune maciça ou verdadeira reatividade cruzada a MACs diferentes (PICHLER et al., 2010, 2017). Curiosamente, a hipersensibilidade cruzada foi mais comum entre pacientes com SJS e sobreposição SJS/NET (25%) do que entre pacientes com EMP (7%) ($p=0,03$). Entre os pacientes com história de mais de uma RCA, a maioria apontou a primeira como sendo a mais grave (80%). Isso ocorreu tanto entre pacientes com história de RCA leve quanto de RCA grave e, portanto, o viés de memória não pode explicar este achado. Estudos futuros serão necessários para estabelecer se isso pode ser explicado por aprendizado do paciente, levando a um reconhecimento da RCA e suspensão mais precoce da MAC ou por uma verdadeira adaptação imunológica.

7.1.5 Início dos sintomas

O início mais rápido dos sintomas no EMP quando o MAC causador era CBZ ou OXC foi um resultado inesperado. Em um estudo avaliando características clínicas da SCAR induzida por MACs a duração da exposição a carbamazepina e oxcarbazepina no SJS/NET foi respectivamente, em média \pm DP de 12 \pm 5 e 18 \pm 10 dias e para PHT, LMT e PB, 21 \pm 0 a 26 \pm 20 (YANG et al., 2011). Neste estudo, entretanto, não foi realizada uma comparação estatística da duração de exposição entre estes MACs. Até o presente momento, nenhum outro estudo comparando início dos sintomas em RCA leve induzida por MACs foi encontrado. Entre os pacientes de nosso estudo, uma dosagem mais elevada não parece explicar este achado. Isso porque apenas pacientes cuja RCA foi induzida por PB, PHT e OXC estavam tomando doses próximas à dose mínima diária preconizada. Os demais pacientes, incluindo aqueles que tiveram RCA induzida por CBZ estavam em uso de uma dose significativamente menor do que a mínima para tratamento de manutenção em um adulto. Ademais, nenhum destes pacientes relatou exposição prévia ao fármaco.

Entretanto, a carbamazepina é um dos principais poluentes orgânicos persistentes entre os fármacos (ANDERSSON; FICK; RÄNNAR, 2011) e é um dos resíduos farmacêuticos mais frequentemente detectados em corpos d'água (ZHANG; GEISSEN; GAL, 2008), tendo sido identificado em água potável de torneira (BENOTTI et al., 2009), rios (TERNES, 1998), água após o tratamento de esgoto (GUEDES-ALONSO et al., 2020; RAMIREZ et al., 2009) e peixes (RAMIREZ et al., 2009), podendo constituir uma fonte de sensibilização involuntária.

Outro ponto digno de menção é a formulação da CBZ mais utilizada na população estudada. Em oposição a outros países onde as preparações de liberação prolongada são amplamente disponíveis, a formulação de liberação imediata é a mais comumente usada no Brasil (MINISTÉRIO DA ECONOMIA, 2020). Vale lembrar que a CBZ de liberação imediata apresenta uma maior biodisponibilidade do que a preparação de liberação prolongada. Além disso, a CBZ apresenta um metabolismo de auto-indução com o tratamento prolongado, ou seja a eliminação do fármaco é menor nas primeiras semanas de uso. Assim, o que pode parecer uma baixa dose na verdade representa uma maior concentração sérica de CBZ e seu metabólito epóxido de CBZ no início do tratamento. Foi demonstrado que o epóxido de CBZ altera a conformação da fenda de apresentação de peptídeos do HLA-B*15:02 (SIMPER et al., 2018). Essa molécula é classicamente associada a RCA por CBZ entre asiáticos, entretanto, apenas um (1%) dos pacientes em nossa amostra era neto de asiáticos. Até o presente momento, nenhum estudo avaliou a relação entre a diferença de metabolização da CBZ de acordo com a preparação e o tempo de início dos sintomas da RCA.

7.1.6 Considerações sobre os dados clínicos.

Algumas limitações podem ser apontadas na avaliação das características clínicas deste estudo. Primeiramente, a maior parte de nossos casos foi entrevistada retrospectivamente, e ainda que a identificação da maioria dos casos tenha ocorrido durante o período de farmacovigilância iniciada em 2011, a perda de dados neste formato é inevitável. Desta forma, foi necessário nos atermos a sinais facilmente reconhecíveis e descritores de

lesões cutâneas trivialmente utilizados pelo médico generalista, o que limitou nossa descrição clínica dos casos. Por fim, não foi possível parear os grupos RCA+ e RCA- para classificação de epilepsia e tempo de doença uma vez que um pareamento tão específico poderia prejudicar nossa correlação entre RCA e o sistema HLA. Entretanto, até o fim da coleta de dados, CBZ, PHT, PB, LMT, VPA, TPM e CLB estavam disponíveis via Sistema Único de Saúde (SUS), viabilizando assim, tratamento de primeira linha gratuito para a maior parte dos tipos de epilepsia (GLAUSER et al., 2013). Considerando-se que quatro destes sete MACs fazem parte do grupo C3POL, CLB não está disponível no SUS em monoterapia e LEV e LCM só se tornaram disponíveis em nosso país nos últimos quatro anos, nós acreditamos que o grupo RCA- represente o padrão de uso de MAC por pacientes com epilepsia em geral em nosso país.

Neste trabalho nós demonstramos que os fármacos do grupo C3POL são os mais associados a RCA em nossa população. Além disso, estes seis MACs foram menos frequentemente usados pelos pacientes RCA+ do que os 11 demais MACs disponíveis e esse padrão foi significativamente diferente do observado entre pacientes RCA-. É possível que isso se deva à recomendação de evitar o uso destes fármacos entre os pacientes com história de RCA grave, ainda que a maioria dos casos tenha sido leve. Embora essa ideia possa parecer a mais segura, ao se evitar fármacos C3POL aumenta-se o custo do tratamento e diminui-se o leque terapêutico disponível para estes pacientes. Além disso, dificulta consideravelmente o manejo do estado de mal epilético, já que PHT e PB, as principais MACs endovenosas nos hospitais públicos e privados brasileiros, são evitadas para estes pacientes. Assim, uma ferramenta capaz de determinar com precisão o risco de RCA para cada paciente em relação a cada MAC tem o potencial não apenas de melhorar a segurança do tratamento, mas também de tornar o tratamento mais acessível e de aumentar a chance de uma vida livre de crises.

7.2 DADOS GENÉTICOS

Esse estudo possui alguns diferenciais. Além de ser o primeiro estudo a avaliar a associação entre RCA por MAC e os alelos do sistema HLA na população brasileira e possuir um dos maiores tamanhos amostrais, em número absoluto de casos e de controles hígidos, poucos avaliaram tantos genes do sistema HLA.

Uma proporção considerável dos estudos semelhantes avaliou apenas alelos específicos ou somente genes HLA da classe I (HLA-A, B ou C). Mesmo entre aqueles que incluíram a análise dos genes HLA da classe II, a maioria avaliou apenas o gene DRB1* (CHANG et al., 2011; HUNG et al., 2010; IHTISHAM et al., 2019; MIN et al., 2019; RAMANUJAM et al., 2016; SHI et al., 2017; WANG et al., 2019) ou DRB1 e DQB1 (KAZEEM et al., 2009; MOON et al., 2015, 2016; PARK et al., 2016). Os estudos mais amplos neste aspecto são um estudo japonês com oito casos de RCA por LTG e oito controles tolerantes comparados à frequência alélica da população geral para oito genes do sistema HLA (ITO et al., 2015) e um estudo com pacientes chineses com 36 casos de EMP por CBZ ou OXC e 373 tolerantes aos mesmos MACs, com avaliação de 13 loci do sistema HLA (ZHAO et al., 2020).

A avaliação dos alelos de classe II do sistema HLA no estudo das RCAs é essencial. Isso porque é esta classe do sistema HLA que apresenta antígenos extracelulares aos linfócitos T helper (LTh, CD4+) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015). Estes, por sua vez, são os elementos chave na fisiopatologia do EMP e do DRESS, com participação também no espectro SJS/NET (HOETZENECKER et al., 2016; HORCAJADA-REALES; PULIDO-PÉREZ; SUÁREZ-FERNÁNDEZ, 2018; LERCH; PICHLER, 2004; REDWOOD et al., 2018). A apresentação de CBZ para células T CD4+ através das moléculas de classe II dos *loci* DR e DQ de pacientes com história de DRESS já foi previamente demonstrada (NAISBITT et al., 2003b).

No presente estudo, diversos alelos estiveram ligados a fenótipos clínicos específicos. E como esperado, muitos foram os alelos de classe II. Entre os mais relevantes estão a associação de risco do DPA1*02:02 e RCA por CBZ+OXC, DRB1*04:02, EMP ou qualquer RCA por PHT e DPA1*03:01/DPB1*105:01 e RCA por PB.

Em relação aos genes da classe I, observou-se maior risco de EMP por PHT entre portadores do alelo A*03:01 e de SSJ/NET por CBZ entre casos B*35:02 positivos. Além disso, observou-se maior risco de qualquer RCA por CBZ+OXC entre portadores do A*02:05, por OXC nos B*53:01 e por PB naqueles C*02:10 positivos. Outros, mostraram-se fatores de proteção para qualquer RCA por MACs C3POL, como o B*41:01 e C*17:01.

Os resultados numéricos destas associações, no entanto, reforçam a noção de que a molécula HLA não é nem suficiente nem necessária para a ocorrência de determinada RCA, mas sim constitui um dos fatores envolvidos em sua patogênese. A associação entre o alelo e a própria epilepsia, observada para os alelos A*24:02, A*31:01, DQB1*04:02 e DRB1*14:01 neste estudo corrobora esta ideia. Esta hipótese também é ratificada pela observação de que alguns alelos estiveram mais ou menos presentes entre pacientes RCA+ ou tolerantes em relação aos controles, porém sem diferença de frequência entre RCA+ e tolerantes. Nesta situação, o efeito do alelo só pode ser observado em amostras muito maiores, sugerindo que o alelo seja um marcador genético da RCA, mas não o elemento chave ou que esteja diretamente envolvido em sua patogênese. Além do sistema HLA, outros fatores genéticos estão associados a ocorrência de RCA, incluindo o sistema complemento (MCCORMACK et al., 2018; WANG et al., 2020) e o sistema citocromo (CHUNG et al., 2014; MANUYAKORN et al., 2013; TASSANEEYAKUL et al., 2016).

É plausível que apenas com um conhecimento aprofundado da interação entre estes diversos fatores seja possível definir com precisão indivíduos suscetíveis a RCA por MACs de forma a viabilizar sua aplicação mais ampla na medicina personalizada. A descrição das associações entre alelos do sistema HLA e RCA por determinada MAC é um dos passos necessários para o desenvolvimento desta competência. Nos tópicos a seguir, as principais associações alélicas observadas neste estudo são discutidas em comparação aos dados disponíveis na literatura e no banco de dados de alelos associados a RCA (GHATTAORAYA et al., 2016; GONZALEZ-GALARZA et al., 2020). Exceto quando assinalado, a frequência do alelo foi descrita com base em indivíduos (n) e não em relação a haplótipo (2n por indivíduo).

7.2.1 Alelos já associados a RCA em outras populações

A*03:01

Este alelo esteve associado a uma chance de EMP por PHT 4,7 vezes maior ($p=0,009$) na comparação entre casos e tolerantes ($IC=1,09-20,22$). O alelo também esteve mais frequentemente presente entre casos do que entre controles ($OR = 3,8$; $IC= 1,05-13,3$) ($p=0,009$). A associação entre A*03:01 e RCA por PHT já foi descrita, na população indiana, porém em relação a erupção cutânea fixa (dois de cinco casos), com uma razão de chances de 2,23 em relação a controles ($p=0,005$), porém com um intervalo de confiança desfavorável ($IC 95\%= 0,4-12,24$) (IHTISHAM et al., 2019). Na presente tese, o intervalo de confiança para este alelo também se encontrou próximo da unidade; um estudo com maior tamanho amostral poderá confirmar ou refutar os atuais resultados

B*07:02

Portadores deste alelo apresentaram uma chance 3,2 vezes maior de qualquer RCA ($p=0,03$) e quatro vezes maior de EMP por LTG ($p=0,02$) em relação a tolerantes, porém a relevância deste alelo deve ser confirmada por estudos maiores, já que o intervalo de confiança incluiu a unidade em ambas as comparações (0,9-11,5 e 0,94-16,9 respectivamente). O mesmo não ocorreu no intervalo de confiança do estudo entre casos e controles ($p=0,004$ para RCA e 0,004 para EMP), reforçando que os resultados encontrados entre pacientes RCA+ e tolerantes poderão se mostrar mais relevantes em uma amostra maior.

Este alelo também esteve associado a risco de EMP por MAC (20 por OXC, 15 por CBZ e um por LTG) tanto em relação a tolerantes ($OR=21,4$; $IC=3,5-67,5$) ($p<0,001$) quanto em relação à população geral ($OR=23,9$; $OR=3,96-74,8$) ($p<0,001$) (ZHAO et al., 2020). Por outro lado, a associação entre este alelo e proteção a formas graves de RCA por CBZ também foi descrita ($OR = 0,083$, $OR 95\%=0-0,65$) ($p=0,011$) (ALFIREVIC et al., 2006). De fato, este alelo não foi encontrado em nenhum dos 19 pacientes com

DRESS ou SJS/NET por CBZ do presente estudo, porém não houve diferença da frequência alélica destes sujeitos e dos tolerantes ($p=0,124$).

B*44:02

Foi observada uma menor frequência deste alelo entre tolerantes a PHT RCA- (nenhum de 53) em relação aos controles (9,6%) (OR=0; IC=0-0,68) ($p=0,008$). Este mesmo alelo foi descrito em um caso de SJS/NET (entre dois casos) por CBZ e em nenhum RCA- tolerante (OR=47; IC=1,08- ∞) ($p=0,017$) (RAMÍREZ et al., 2017).

Embora no estudo de Ramírez o alelo tenha se associado a risco de SJS/NET, é interessante observar que na presente amostra, o alelo não foi observado com maior frequência entre os pacientes sensíveis a PHT em relação a controles. A associação entre ausência do alelo e proteção a RCA observada neste estudo ou presença do mesmo e aumento de risco, portanto, deverá ser reavaliada em estudos futuros.

B*53:01

Observou-se, nesta tese, uma maior frequência deste alelo em pacientes com RCA por OXC tanto em relação a tolerantes quanto em relação a controles. Embora tenha sido observado maior frequência do alelo entre chineses com história de EMP por OXC em relação a controles e tolerantes, o dado não teve relevância estatística (LV et al., 2013). Este alelo também já foi observado mais frequentemente entre pacientes espanhóis com DRESS por PHT em relação a tolerantes ($p=0,013$), porém o dado deve ser visto com cautela já que apenas um caso foi positivo para o alelo (RAMÍREZ et al., 2017). Na mesma população espanhola, foi observada maior frequência do alelo B*53:01 em pacientes com SSJ por PHT, porém sem relevância estatística (RAMÍREZ et al., 2017). Em nosso estudo, pacientes com DRESS por PHT e SSJ/NET também apresentaram uma frequência maior deste alelo (25% e 33%, respectivamente; um caso de cada) em relação a tolerantes (2,8%), porém este dado não apresentou relevância estatística. Assim, as demais associações do alelo com outras MACs que não a OXC deverá ser corroborada por outros estudos em pacientes brasileiros.

C*04:01

Este alelo foi observado mais frequentemente entre pacientes RCA-tolerantes a OXC (67%) em relação aos controles (30,3%) (OR=4,6; IC=1,6-15) (p=0,0008).

O mesmo alelo foi descrito como de risco para RCA grave por LTG entre coreanos, com uma frequência de 16,7% entre casos em relação a 6,6% observada entre 485 controles da população geral (OR=3,4; IC=1,24-9,42) (p=0,024)(KIM et al., 2017a). Além disso, o haplótipo A*02:01:01/B*35:01:01/C*04:01:01 esteve ligado a EMP por LTG (FRICKE-GALINDO et al., 2014).

Entre chineses, o alelo C*04:01 foi observado mais frequentemente em tolerantes (15%) do que em relação a pacientes com SSJ devido a PHT, LTG ou OXC (3,8%), porém este dado não apresentou relevância estatística (HUNG et al., 2010). Até o momento não foi encontrada na literatura nenhuma hipótese que se proponha a explicar o mecanismo pelo qual a presença de uma molécula de HLA exerça um fator protetor na fisiopatologia das RCAs.

C*05:01

Foi observada uma maior frequência do alelo entre controles espanhóis (17,8%) em relação a tolerantes a PHT (14,3%) e a CBZ (4,3%), a diferença foi relevante apenas para este último (p=0,01) (RAMÍREZ et al., 2017). Assim como entre espanhóis, este alelo esteve presente mais frequentemente entre controles (11,9%) do que entre RCA-tolerantes a PHT (0%) (p=0,002) e tolerantes a PHT (2,7%) (p=0,009), sugerindo que a ausência do alelo seja um marcador de tolerância a este fármaco. O inverso, ou seja, a presença do alelo associada a maior risco de RCA por PHT deverá ser avaliado por outros estudos.

C*17:01

O risco de RCA por fármacos C3POL entre os portadores deste alelo foi muito baixo na comparação com pacientes RCA+ (OR=0,095) (p=0,008).

Pacientes tolerantes a estas medicações (9,2%) apresentaram uma frequência maior do alelo em relação a controles (3%) ($p=0,0007$). Ainda assim, portadores deste alelo não se mostraram livres de RCA, como observado em um paciente da presente amostra, com história de SSJ a CBZ e EMP por LTG e um paciente com DRESS induzido por PHT descrito previamente em uma amostra de cinco casos pelo mesmo MAC ($p=0,038$) (RAMÍREZ et al., 2017).

7.2.2 Alelos sem associação a RCA ou sem descrição de associação.

Alguns dos alelos do presente estudo que se mostraram mais ou menos frequentes em alguns grupos em relação à população controle foram descritos também entre pacientes espanhóis, porém sem diferença na frequência observada entre pacientes sensíveis, tolerantes ou controles da população geral. Este é o caso dos alelos A*23:01, B*41:01 e B*44:03 (20% entre pacientes com DRESS por PHT, cada) e B*44:03 (presente em 22% dos casos de SSJ/NET por PHT) (RAMÍREZ et al., 2017). A Frequência destes alelos na população geral espanhola foi de 1,2 a 26,5% (RAMÍREZ et al., 2017).

No presente estudo, o alelo B*44:03 foi observado mais frequentemente entre pacientes tolerantes a OXC (24,2%) do que entre controles (10%) ($p=0,007$) e isso foi ainda mais relevante quando apenas pacientes tolerantes RCA- foram analisados ($p=0,001$). Nenhum paciente sensível a OXC apresentou o alelo. Este alelo foi observado mais frequentemente entre pacientes javaneses tolerantes a CBZ (29,4%) do que entre casos de SSJ/NET (25%) e controles (17,8%), porém sem relevância estatística (YULIWULANDARI et al., 2017). Nenhuma diferença foi observada entre casos de EMP por OXC (7,1%), tolerantes (8,9%) e controles (2,6%) chineses (LV et al., 2013). Por outro lado, foi relatada uma tendência a maior risco de SJS/NET por LTG entre coreanos com este alelo ($p=0,053$, OR 12,75, IC:1,03-157,14) (PARK et al., 2016).

O alelo B*35:02 esteve presente mais frequentemente entre pacientes com SSJ/NET por CBZ em relação a tolerantes ($p=0,005$), controles ($p=0,001$) e tolerantes RCA- ($p=0,0099$) na presente amostra. Este alelo foi observado

em um caso (25%) de DRESS por CBZ entre pacientes espanhóis, com frequência maior do que tolerantes (0) ou controles (2,8%), porém ainda assim sem relevância estatística; este mesmo estudo avaliou dois pacientes com SSJ/NET por CBZ porém nenhum deles apresentou o mesmo alelo (RAMÍREZ et al., 2017).

Os seguintes alelos observados no presente estudo não foram descritos por nenhum outro que tenha avaliado RCA secundária a MAC: A*02:05, A*23:17, A*74:01, C*02:10, C*18:02, DQB1*04:02, DRB1*01:03, DRB1*04:02, DRB1*04:04 e DRB1*14:02. É digno de nota que entre os genes da classe II, apenas os alelos DRB1 e DQB1 estão relatados na base de dados de frequências alélicas associadas a RCA (GHATTAORAYA et al., 2016; GONZALEZ-GALARZA et al., 2020). Além disso, vale ressaltar que a ausência de dados na literatura acerca destes alelos não diminui a relevância das associações encontradas no presente trabalho, uma vez que nenhum outro estudo publicado até o momento avaliou a mesma população.

7.2.3 Associação entre alelo e epilepsia e sua relação com RCA

A*24:02

Na presente tese observou-se uma menor frequência deste alelo entre tolerantes a CBZ, PB e PHT em relação à população controle, sugerindo que este alelo pode ser um marcador genético de proteção a RCA por estas MACs.

Em outros contextos, contudo, este alelo já esteve associado a maior risco de RCA por diversas MACs aromáticas, sobretudo a LTG. Na população chinesa, por exemplo, já esteve associado a SSJ/NET por CBZ ($p=0,03$), por MACs aromáticos agrupados, LTG e PHT e a EMP por CBZ e LTG, neste último caso quando associado ao alelo C*01:02 (SHI et al., 2017, 2012). Entre espanhóis, foi descrito maior risco DRESS por LTG e associação LTG+PHT (RAMÍREZ et al., 2017) e entre nórdicos, de qualquer reação por LTG ($p=0,027$) (SHIRZADI et al., 2015). Entre coreanos foi observado um maior risco de EMP por LTG com este alelo (MOON et al., 2015).

Interessante notar que a significância estatística da associação de risco descrita por SHI et al., 2017 foi ampliada quando os pacientes sem

epilepsia não foram incluídos na amostra (SHI et al., 2017), além disso, o risco de SSJ/NET por CBZ associado ao alelo foi muito maior nos pacientes A*24:02/B*15:02 (OR=24,9) do que nos pacientes B*15:02 negativos (OR=3,27, $p=0,0013$, com perda da significância após correção) (SHI et al., 2017).

Mas este mesmo alelo já foi descrito como fator de proteção entre chineses contra sensibilidade cruzada entre MACs aromáticos, classe dos fármacos C3POL ($p=0,04$; OR=0,13; IC95%=0,015-1,11) (WANG et al., 2014) e proteção contra SSJ/NET por CBZ em chineses ($p=0,026$; OR=0,23; IC=0,1-0,6) (HUNG et al., 2006). Em outros estudos observou-se uma tendência a proteção contra SSJ/NET por PHT, CBZ e LTG ou EMP por CBZ porém sem relevância estatística (KIM et al., 2011; SHI et al., 2017). Em uma metanálise com 720 pacientes sensíveis a CBZ, o alelo A*24:02 mostrou-se um fator de proteção para SSJ/NET (OR=0,27; IC95%= 0,11-0,64; $p=2,7 \times 10^{-3}$) (GROVER; KUKRETI, 2014). Assim, a associação entre este alelo e RCA por carbamazepina e fenitoína sem sido considerada contraditória por alguns estudiosos (MULLAN et al., 2019).

No presente estudo, observou-se também uma menor frequência deste alelo entre todos os pacientes com epilepsia, em relação a controles ($p=0,0026$) e entre pacientes com epilepsia RCA- em relação a controles ($p=0,009$). Embora não tenha sido observada uma diferença estatística na frequência do alelo entre pacientes com epilepsia RCA+ (12,9%) e controles (19,8%) ($p=0,11$), o primeiro grupo de fato teve uma frequência absoluta menor do que o segundo. Um estudo com uma maior amostra será necessário para confirmar ou refutar a menor frequência deste alelo entre pacientes com epilepsia RCA+. Nenhum estudo avaliando a frequência deste alelo na população de pacientes com epilepsia foi encontrado. Considerando a variabilidade das associações já descritas para o alelo e discutidas acima, é possível que o alelo atue como marcador tanto para RCA quanto para epilepsia. Neste caso, a interação destes fatores pode influenciar a associação do alelo a RCAs e MACs específicas.

A*31:01

Em contraste com os demais alelos discutidos até o momento, o alelo A*31:01 esteve associado apenas a RCA por CBZ ou OXC.

Observou-se aumento de risco para SSJ/NET por CBZ em europeus (MCCORMACK et al., 2011) e malaios portadores deste alelo, neste caso com aumento de risco para a combinação A*31:01/B*15:02 (KHOR et al., 2017), EMP por CBZ em asiáticos, canadenses e europeu (AMSTUTZ et al., 2013; HSIAO et al., 2014; IHTISHAM et al., 2019; MCCORMACK et al., 2011), DRESS em europeus, africanos e asiáticos (HSIAO et al., 2014; KIM et al., 2011; KSOUDA et al., 2017; MCCORMACK et al., 2011), associação DRESS/EMP em chineses e canadenses (AMSTUTZ et al., 2013; HUNG et al., 2006) e qualquer RCA por CBZ em japoneses (OZEKI et al., 2011).

Muitos dos estudos que encontraram relação do alelo com DRESS e MPE por CBZ não encontraram diferença para SSJ/NET por CBZ em relação a controles tolerantes na população canadense, asiática e europeia (AMSTUTZ et al., 2013; GENIN et al., 2014; HSIAO et al., 2014; IHTISHAM et al., 2019; KIM et al., 2011; SHI et al., 2012). Outros estudos negativos incluem dois estudos chineses que procuraram a relação entre EMP por CBZ (LI et al., 2013) ou OXC (MOON et al., 2016) em relação a tolerantes ou controles da população geral.

Em uma metanálise, o alelo A*31:01 apresentou uma forte relação de risco para DRESS por CBZ ($p < 0,001$; $OR = 13,2$ $IC_{95\%} = 8,4-20,8$) e uma associação mais fraca com SSJ/NET pelo mesmo MAC ($p = 0,01$, $OR = 3,94$; $IC_{95\%} = 1,4-11,5$) (GENIN et al., 2014).

Outros estudos também não puderam estabelecer uma relação entre o alelo e RCA, incluindo um estudo sobre SJS por diversos fármacos, incluindo MAC (ESMAEILZADEH et al., 2019), e RCA por LEV (RAMANUJAM et al., 2016).

No presente estudo, a associação entre RCA por CBZ em relação a tolerantes (RCA+ e RCA-) não foi significativa, ainda que de forma limítrofe ($p = 0,043$; $OR = 2,24$ $IC = 0,99-5,06$). A análise por tipo de RCA (EMP, DRESS e SJS/NET), combinação EMP/DRESS e combinação CBZ-OXC foi ainda menos relevante. Assim, é possível que o efeito deste alelo sobre a ocorrência de RCA por CBZ seja menos expressivo em nossa população. Por outro lado,

observou-se uma frequência alta do alelo entre pacientes com história de RCA em relação à população controle ($p=2,7 \cdot 10^{-5}$). Esta diferença foi ainda maior ao comparar o grupo de pacientes com epilepsia (RCA+ e RCA-) com a população geral ($p=3 \cdot 10^{-6}$). Isto posto, faz-se necessário considerar a possibilidade de que o alelo também seja um marcador de epilepsia e não apenas de RCA.

DRB1*14:01

Na população avaliada no presente estudo, a ausência deste alelo esteve associada a epilepsia ($p=0,006$); observou-se uma maior frequência entre controles (4%) do que entre pacientes com epilepsia RCA+ (1,1%), nenhum paciente RCA- apresentou o alelo. Esta observação não foi descrita em outras populações, mas outros estudos já relataram a presença deste alelo entre casos de RCA e tolerantes.

Na população indiana observou-se uma frequência menor deste alelo entre pacientes com EMP por PHT (3,57%) em relação a tolerantes (11%) ($p=0,03$) (IHTISHAM et al., 2019), porém uma frequência semelhante entre casos de EMP por LEV e tolerantes a este MAC ($p=1$) (RAMANUJAM et al., 2016). Na população chinesa a frequência do alelo foi semelhante entre pacientes com SSJ/NET (7,7%) por PHT (8%) e tolerantes (HUNG et al., 2010).

Alelos associados a epilepsia descritos em outros estudos.

No Brasil, foi descrita a associação entre alelos dos genes DRB1, DQA1 e DQB1 e epilepsia do lobo temporal com esclerose mesial temporal resistente ao tratamento farmacológico (HORTA et al., 2015). Foram comparados 42 casos e 89 controles; apenas o alelo DRB1*13:02 ocorreu mais frequentemente entre casos em relação aos controles ($p=0,01$) (HORTA et al., 2015).

Na Turquia, o grupo alélico DRB1*13 também foi observado mais frequentemente entre 100 casos de epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal em relação a controles (ALTINTAŞ et al., 2017). Um estudo sobre epilepsia mioclônica juvenil relatou um maior risco da síndrome entre

portadores da associação DRB1*13:01+DRB1*13:02/DQB1*06:04 ou DQB1*06:03 (OR=13,8, $p<0,005$), sugerindo que o *locus* associado ao quadro provavelmente encontra-se próximo a região destes alelos (GREENBERG et al., 1996). Na presente amostra, não houve diferença na frequência de indivíduos controles e com epilepsia em relação ao alelo DRB1*13:02 ($p=0,1$). Vale ressaltar, porém, que a amostra foi composta por indivíduos com epilepsia de diversas classificações, embora pelo perfil do principal centro de estudo, uma proporção grande dos pacientes provavelmente tenha epilepsia do tipo focal, particularmente do lobo temporal com esclerose mesial temporal.

Um estudo multicêntrico avaliando o sistema HLA de 29 indivíduos europeus e estadunidenses com síndrome epiléptica febril associada a infecção (FIRES) e 529 controles, encontrou uma associação com os alelos HLA-A*03:01 (OR=0,1, 95%IC=0,01-0,77) ($p=0,0028$); HLA-A*02:05 (OR 12,99; 95%IC: 3,56-47,39) ($p=0,0011$) e HLA-C*07:01 (OR 8,7; 95% 3,55-21,3) ($p=4,26.10^{-5}$), em relação a população controle (HELBIG et al., 2020). No texto original, os autores discutem que estas associações foram provavelmente espúrias, uma vez que não explicavam completamente o quadro e não tinham sido relatadas em outras desordens até então. É curioso notar que todos estes três alelos se mostraram relevantes na presente amostra. Enquanto foi observada uma frequência maior do alelo C*07:01 entre pacientes com FIRES do que entre controles, no presente estudo observou-se uma frequência maior deste alelo entre controles do que entre pacientes com epilepsia tolerantes a CBZ, PHT e LTG (vide APÊNDICE 6). O alelo A*02:05 por sua vez, associou-se tanto a maior risco de FIRES quanto de RCA por CBZ ou OXC em relação às respectivas populações controle. Por outro lado, em relação ao controle, o alelo A*03:01 ocorreu menos frequentemente entre pacientes com FIRES e mais frequentemente entre pacientes com história de EMP por PHT na presente amostra. No caso do atual estudo, no entanto, houve diferença entre a população sensível e tolerante a PHT em relação ao alelo A*03:01, sugerindo que o alelo não esteja associado a epilepsia, mas de fato a EMP por PHT. Embora Helbig et al. não tenham detalhado se os sujeitos incluídos em sua amostra apresentaram ou não algum tipo de farmacodermia, estes resultados corroboram a ideia de que as associações observadas entre o sistema HLA e RCA dependem de uma

intrincada relação de fatores que possivelmente incluem a presença de epilepsia, sua classificação, além de etnia e outras características do sujeito.

No contexto das epilepsias de etiologia imune, foi relatado uma associação de aumento de risco entre a encefalite anti-leucina-rica glioma-inativada 1 (anti-LGI1) os alelos B*44:03, C*07:06 bem como da combinação DRB1*07:01/DQB1*02:02 (KIM et al., 2017b). Interessante notar que o alelo B*44:03 foi mais frequentemente observado na população de pacientes com epilepsia RCA- em relação aos controles, na presente amostra. Na amostra de Kim et al, 73% dos pacientes com encefalite apresentaram o alelo, mas a frequência do alelo entre os pacientes com epilepsia (11%) não foi maior do que entre os controles (16%) (KIM et al., 2017b). Quando todos os pacientes com epilepsia da presente amostra foram comparados ao controle, o alelo mostrou-se igualmente frequente ($p=0,53$), sugerindo que de fato na população estudada, o alelo esteja associado a proteção contra RCA e não a epilepsia.

Os alelos B*42:01, C*17:01, DQA1*04:01, DQB1*04:02 e DRB1*03:02 estiveram associados à síndrome do cabeceio (*Nodding syndrome*), um tipo de epilepsia ligado a reatividade cruzada entre um agente infeccioso e receptores glutamatérgicos (BENEDEK et al., 2020). Em nossa amostra, tanto os alelos C*17:01 quanto DQB1*04:02 foram observados mais frequentemente entre indivíduos com epilepsia RCA- do que em relação a controles, sugerindo que estes alelos possam ser marcadores genéticos de proteção contra RCA pelos MACs estudados.

Embora poucos estudos tenham abordado a relação direta entre sistema HLA, sistema imune e epileptogênese é sabido que a inflamação tem o seu papel na patogênese de epilepsias tanto imuno-mediadas quando de outras etiologias, como a esclerose hipocampal. Recentemente, foi publicada a relação entre maior expressão de HLA-DR entre linfócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com epilepsia do lobo temporal e de pacientes com encefalite autoimune em relação a controles (LANGENBRUCH et al., 2020). Não é possível determinar se este achado apresenta uma relação causal com epilepsia, se ocorre de forma secundária a atividade epiléptica ou mesmo se a conformação da molécula de HLA tem algum papel nestes fatores ou não. Da mesma forma, não é possível determinar se as associações entre

epilepsia e alelos do sistema HLA descritas acima impliquem na participação direta da molécula de HLA em sua fisiopatologia.

7.2.4 Considerações sobre os dados genéticos

O sequenciamento de nova geração (NGS) trouxe uma mudança no conceito de alelos raros e pouco frequentes. Isso porque em comparação aos métodos mais antigos, como SSO, SSP e Sanger, o NGS tem maior poder de resolução de ambiguidades e de sequenciamento de regiões encontradas fora de exons chave (BRAVO-EGANA; SANDERS; CHITNIS, 2021). Com isso, alelos anteriormente desconhecidos ou que eram descritos como ambiguidades passaram a ser identificados com precisão.

Por outro lado, por ser uma técnica relativamente nova, os estudos populacionais baseados neste método ainda são escassos. Além disso, a maior diversidade alélica encontrada por este método se reflete na necessidade de um grupo de pacientes e de controles consideravelmente maior do que o usual para a identificação de associações relevantes. Na população paranaense, nenhum outro banco de dados publicado poderia atender melhor aos requisitos de tipificação HLA de alta resolução e tamanho amostral do que a população controle obtida junto ao REDOME. Mesmo considerando sequenciamento de alta resolução realizados em outros estados brasileiros, nenhum outro estudo populacional mostrou-se mais adequado como grupo controle para as comparações realizadas.

A preocupação com o viés de seleção inerente ao recrutamento de doadores voluntários de medula óssea é um fenômeno observado globalmente, apesar dos 38 milhões de doadores registrados no planeta (NUNES et al., 2020; SOLBERG et al., 2008; WMDA, 2021). O REDOME é o terceiro maior registro de doadores do mundo, conta com quase 5 milhões de sujeitos cadastrados e representa aproximadamente 5% da população brasileira (WMDA, 2021). Além disso, é de particular relevância por recrutar doadores de um dos países com maior miscigenação genética do planeta, sendo que entre os anos de 2016 e 2018 o REDOME exportou 282 amostras de células hematopoiéticas para a Europa, Estados Unidos e Ásia (ARRIETA-BOLAÑOS; OLIVEIRA; BARQUERA, 2020). Tendo em vista o exposto acima

e a análise de diferença populacional descrita nos métodos, embora não seja possível afirmar que o grupo controle obtido junto ao REDOME represente de forma ideal a população local, é legítimo considerá-lo um grupo aceitável. A composição de outra amostra controle de tamanho semelhante específica para este estudo esbarraria em uma dificuldade financeira e possivelmente também incorreria em um viés de seleção no recrutamento de sujeitos voluntários dispostos a participar de uma pesquisa científica.

É interessante recordar que o gene DPA1 foi o único a não se encontrar em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Quase metade dos pacientes RCA+ e RCA- eram homozigotos para este gene ($n=99$, 48,3%). O alelo DPA1*01:03:01 esteve presente em 192 pacientes da amostra, e destes, 93 (48%) eram homozigotos (94% de todos os homozigotos para o gene). Não houve diferença de frequência entre pacientes com epilepsia (93,2%) ou sem (92,8%). Considerando o genótipo destes 205 sujeitos ($2n$), o alelo DPA1*01:03:01 correspondeu a 69,5% de todos os alelos observados. Este alelo é muito frequente em algumas populações, tendo sido descrito em 97% dos indivíduos caucasianos da Eslovênia. Quando todo o genótipo é contabilizado ($2n$), corresponde a 98% de todos os alelos deste gene observados entre indivíduos ameríndios nos Estados Unidos da América, 42 a 73% daqueles observados entre indivíduos polinésios na Oceania e menos de 35% entre indivíduos da Ásia e África. No Brasil, a frequência do alelo foi descrita apenas no Rio de Janeiro, onde corresponde a 71% de todos os alelos do gene entre Brancos e 48 a 60% entre Pretos e Pardos da rede REDOME do estado (GONZALEZ-GALARZA et al., 2020). Não há descrição da frequência deste alelo para a população paranaense, porém esta é uma população composta predominantemente por pessoas brancas (71%) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2010). Além disso, imigrantes europeus, principalmente alemães, italianos e poloneses contribuíram para a colonização da região. De fato, um estudo sobre as frequências alélicas e haplotípicas dos genes HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 na população de Curitiba-PR demonstrou padrões tipicamente europeus entre estes sujeitos (RUIZ et al., 2005). Assim, é possível que a proporção de indivíduos portadores do alelo DPA1*01:03:01 observada entre

os pacientes da atual amostra seja próxima da população geral da mesma região e daquela observada na população branca do Rio de Janeiro.

Outro dado digno de destaque é o fato de nenhum dos 4170 sujeitos avaliados - com história de RCA, de epilepsia ou controles – ter apresentado o alelo B*15:02. Reconhecidamente, este é o alelo mais fortemente associado a RCA por MAC, especialmente CBZ (CHONG et al., 2014; CHUNG et al., 2004; CHUNG; HUNG, 2010; FRANCO; PERUCCA, 2015a; HUNG et al., 2010; LOCHARERNKUL et al., 2008; SUN et al., 2014). Observou-se que o risco associado a este alelo é variável com a etnia do indivíduo e está em franca relação com a frequência do alelo na população, que é de 1 a 34% na população asiática, mais suscetível, e muito baixa (<0,5%) na população europeia e norte asiática, nas quais uma associação entre o alelo e RCA por MAC não foi confirmada (ALFIREVIC et al., 2006; AN et al., 2010; FRANCO; PERUCCA, 2015b; FRICKE-GALINDO et al., 2014; KANIWA et al., 2010; LONJOU et al., 2008). Pouco se sabe sobre a frequência deste alelo entre brasileiros. O único registro encontrado acerca deste dado refere-se a um estudo populacional envolvendo sujeitos de cinco diferentes continentes, incluindo 95 brasileiros procedentes de Minas Gerais; nenhum deles apresentou o alelo B*15:02 (GONZALEZ-GALARZA et al., 2020; WILLIAMS et al., 2001).

A relação entre alelo, etnia e RCA tem sido observada também para outros alelos. Nesse sentido, o estudo de uma população profundamente miscigenada como a brasileira, que possui raízes ameríndias, africanas e europeias, torna-se de particular interessante (KEHDY et al., 2015; PENA; SANTOS; TARAZONA-SANTOS, 2020). A primeira das raízes ancestrais dessa população foi formada por ameríndios. Presentes no território nos últimos 14.000 anos os ameríndios contribuíram para a primeira miscigenação, iniciada com a chegada dos colonizadores portugueses (KEHDY et al., 2015). Cerca de 500.000 portugueses constituíram o primeiro grupo de europeus a participar da formação do povo brasileiro, entre 1500 e 1808 (IBGE, 2007). Em contrapartida, entre 1550 e 1850, quatro milhões de africanos chegaram ao território do país, compondo a terceira raiz ancestral (IBGE, 2007). Mais recentemente, no entanto, entre 1872 e 1975, a maior corrente migratória foi novamente de europeus. Neste período, dos 5,5 milhões de imigrantes, 81%

eram de origem europeia, 5% japoneses, 2% libaneses e sírios e 12% de outras origens. (IBGE, 2007). A maioria destes imigrantes fixou-se nas regiões sul e sudeste, contribuindo para a miscigenação genética local (DE ALENCAR et al., 2018; IBGE, 2007). Não surpreendentemente, estudos genéticos na população brasileira mostraram que a ancestralidade predominante no país foi a europeia, com proporções de 43 a 60,6% no nordeste e 77,7% no sul (KEHDY et al., 2015; PENA; SANTOS; TARAZONA-SANTOS, 2020). A ancestralidade observada nestes estudos correlaciona-se fortemente com os dados históricos, sendo que a análise genômica na região nordeste demonstrou uma relação mais estreita com ancestrais ibéricos enquanto aquela da região sul e sudeste esteve associada a uma maior variedade de povos europeus (KEHDY et al., 2015). Foi observado também uma significativa ancestralidade ameríndia (6-8%), introduzida em diversas regiões do Brasil logo no início da colonização (KEHDY et al., 2015). A ancestralidade africana esteve mais presente na população do nordeste (51%) do que na do sudeste ou sul (15 e 16%, respectivamente) (KEHDY et al., 2015).

A história da formação do povo brasileiro e seus dados de genômica populacional ajudam a compreender o resultado observado para o alelo DPA1*01:03:01, altamente frequente na população estudada bem como entre europeus e ameríndios, duas das principais raízes ancestrais dos brasileiros. Correlacionam-se também com a ausência do alelo B*15:02, presente com baixa a moderada frequência entre asiáticos, povo que constitui uma minoria dos imigrantes no último século e da amostra estudada.

A singular composição da população estudada e a ausência de estudos semelhantes neste grupo justificam a extensa investigação alélica desenvolvida no presente trabalho. Por outro lado, o grande número de comparações realizadas constitui também uma de suas principais limitações. Isso porque, ao investigar detalhadamente cada um dos 344 alelos observados na população incorre-se em um aumento do risco de erro do tipo I, ou seja, que os resultados encontrados sejam espúrios (SVEJGAARD; RYDER, 1994). Considerando que no total 23002 comparações foram realizadas, uma correção formal do valor de p (ou seja, p multiplicado por 23002)(SVEJGAARD; RYDER, 1994) por sua vez, aumentaria o risco de erro do tipo II, em que uma diferença real não pode ser detectada. Com o intuito

de diminuir estes riscos, o valor de p necessário para considerar um dado relevante foi reduzido do valor usual de $<0,05$ para $<0,01$ (SVEJGAARD; RYDER, 1994). Admite-se, contudo, que este procedimento é provavelmente insuficiente para garantir a eliminação do erro do tipo I (SVEJGAARD; RYDER, 1994). É interessante notar que o número de resultados relevantes encontrados na comparação do grupo RCA+ com demais grupos foi bem inferior ao esperado caso estes resultados tivessem sido frutos do acaso (0,17 a 0,48% de resultados positivos para $p<0,01$ e 0,23 a 0,99% de resultados positivos para $p<0,05$). No entanto, para a comparação de tolerantes em relação a controles, essa diferença não foi tão relevante (0,6 a 0,8% e 2,76 a 3,78% de resultados positivos para $p<0,01$ e $<0,05$, respectivamente).

Por fim, é preciso enfatizar que mesmo os alelos notoriamente associados a RCA e MAC em outras populações não são nem suficientes nem necessários para a ocorrência da determinada farmacodermia. Da mesma forma, as associações entre alelos do sistema HLA e epilepsia observadas neste ou em outros estudos não são determinantes da doença. Embora várias associações entre alelo deste sistema e RCA ou epilepsia tenham sido demonstradas neste estudo, não é possível estabelecer se estes alelos têm relação direta com a fisiopatologia da RCA ou da epilepsia ou se são apenas marcadores genéticos destas enfermidades. Contudo, a relação entre alelo, RCA e MAC foi detalhadamente pesquisada em uma população com raízes étnicas singulares, o que torna este trabalho inédito. Além disso, a relação entre alelos do sistema HLA e a epilepsia também foi estudada em comparação à população saudável; essa abordagem também foi pouco realizada em estudos anteriores. Finalmente, toda a avaliação foi realizada em sequenciamento de nova geração, em alta definição e abrangendo 11 diferentes genes de HLA entre pacientes RCA+ e RCA- e cinco entre os controles; pouquíssimos estudos fizeram uma avaliação tão ampla. Os resultados aqui apresentados ressaltam o fato de que a aplicação da genotipagem do sistema HLA na medicina de precisão com o objetivo de evitar RCAs depende, além da etnia do paciente, da compreensão da relação entre os alelos do sistema HLA e epilepsia. Além disso, estes resultados são o primeiro passo para tornar esta ferramenta disponível e útil para pacientes brasileiros com epilepsia.

7.3 Considerações sobre a aplicação destes resultados na prática clínica.

Tendo como pano de fundo o conhecimento já bem estabelecido em termos de farmacodermias desencadeadas por MACs, alguns direcionamentos práticos podem ser sugeridos a partir dos dados observados nesta pesquisa.

As RCAs são eventos comuns entre pacientes com epilepsia e usuários de MACs, particularmente os da classe C3POL – carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina. O médico assistente deve orientar seu paciente quanto à ocorrência de quaisquer lesões cutâneas iniciadas nas primeiras 12 semanas de tratamento bem como da necessidade de retirada da medicação nestas situações.

A caracterização destas lesões também é um passo essencial, com registro em prontuário, sempre que possível, da presença ou não de febre, linfonodomegalia, edema de face ou outros sinais sistêmicos bem como de lesões purpúricas ou outros sinais de necrólise, além da ocorrência do exantema maculopapular. A observação destes sinais é essencial para a suspeita de RCA grave, e esse diagnóstico é relevante não apenas para o manejo dos sintomas agudo, mas também para o tratamento a longo prazo da epilepsia. Neste trabalho observamos uma associação entre a Síndrome de Stevens-Johnson e a ocorrência de RCA por mais de um MAC e, portanto, o diagnóstico dermatológico pode ajudar a estimar o risco de iniciar um novo MAC da classe C3POL no futuro.

Embora a incidência geral de sensibilidade cruzada deste estudo tenha sido baixa (9%), a taxa de sensibilidade cruzada observada entre expostos a um novo MAC C3POL foi alta (11 a 63%) e maior do que a taxa de RCA relatada na literatura para pacientes sem história de RCA, em torno de 8% (BLOOM; AMBER, 2017). O maior risco de RCA com um novo MAC entre pacientes com um quadro prévio de RCA também já está documentado na literatura (ARIF et al., 2007).

Na prática, a ocorrência de uma farmacodermia costuma ser um evento marcante para o paciente. Ainda que o quadro seja classificado como leve, o exantema em geral é generalizado ou muito extenso e causa bastante desconforto, por no mínimo alguns dias. Para o médico prescritor o quadro

também pode causar um impacto emocional, ainda que esta seja uma reação imprevisível, nos dias de hoje. Assim, é compreensível que tanto paciente quanto médico assistente desejem diminuir ao máximo o risco de recorrência. É possível que a menor utilização de fármacos do grupo C3POL entre os pacientes com RCA neste estudo deva-se ao menos em parte a este fenômeno.

Por outro lado, a maior parte dos pacientes com história de RCA que foi de fato exposta a outro MAC do grupo C3POL na verdade tolerou bem a nova medicação. No caso da epilepsia, a limitação das opções terapêuticas também pode ser extremamente deletéria na medida em que diminui as chances de uma vida livre de crises. Neste sentido, estudos que colaborem para a construção de uma ferramenta capaz de avaliar a segurança de MACs – tanto para pacientes virgens de tratamento quanto para aqueles que já apresentaram uma RCA – são muito bem-vindos.

Nesta tese identificamos vários alelos associados a RCA, porém nenhum deles foi suficiente nem necessário para justificar a ocorrência do quadro, ainda que vários resultados tenham sido estatisticamente muito relevantes. Vale ressaltar mais uma vez que os alelos considerados marcadores de RCA – ou seja, aqueles identificados na comparação com a população controle – têm o papel de apontar uma possível associação, mas tem uma relação mais fraca com o risco e proteção a RCA. Assim, apenas a tipificação dos alelos do sistema HLA, ainda que inclua um painel amplo de vários genes, não é suficiente para estabelecer satisfatoriamente um perfil de risco ou proteção para ocorrência de RCA. Com efeito, é possível que a testagem do sistema HLA com os dados disponíveis hoje tivesse o efeito de limitar o leque terapêutico ao apontar alelos de risco sem o benefício de indicar segurança com o uso de outros MACs. Portanto, os demais fatores envolvidos na ocorrência de RCA devem ser elucidados, incluindo variáveis pertinentes à metabolização do fármaco, outros componentes do sistema imune e a interação do sistema imune com a doença de base do paciente, particularmente a epilepsia.

Considerando o impacto de RCAs no bem-estar do paciente e no tratamento da epilepsia a longo prazo, justificam-se os esforços no sentido de lapidar uma ferramenta capaz de determinar com precisão a segurança do

tratamento. Com isso, a descrição dos resultados encontrados neste estudo significa um passo relevante na elucidação de um algoritmo que considere todas as variáveis e possa determinar risco e segurança com exatidão.

8 CONCLUSÃO

1. As medicações do grupo C3POL (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina) são as principais responsáveis pelo desenvolvimento de RCA na população estudada. Destas, a carbamazepina é a mais relevante, seguida de lamotrigina e fenitoína. As formas graves de RCA acometem mais de um terço dos pacientes. A síndrome de Stevens-Johnson e a sobreposição de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica estão mais associadas a sensibilidade cruzada do que pacientes com história de exantema maculopapular. O início dos sintomas da EMP ocorre de forma mais rápida quando a MAC responsável foi CBZ ou OXC.

2. A comparação entre pacientes sensíveis e tolerantes a determinado MAC mostrou que os principais alelos do sistema HLA associados a susceptibilidade a RCA são: **A*02:05** e **DPA1*02:02** para RCA por CBZ ou OXC, **B*53:01** para RCA por OXC, **B*35:02** para SSJ/NET por CBZ, **A*03:01** e **DRB1*04:02** para EMP por PHT, **C*02:10** e associação **DPA1*03:01/DPB1*105:01** para RCA por PB. Os principais alelos associados a tolerância a RCA são: **B*41:01** e **C*17:01** para C3POL.

3. A comparação entre pacientes sensíveis e a população controle doadora de medula óssea mostrou que os principais marcadores de susceptibilidade a RCA são: **B*07:02** e MPE por LTG, **DRB1*04:04** e RCA por CBZ e **DRB1*14:02** e SSJ/NET por CBZ. A comparação entre pacientes tolerantes e a população controle mostrou os seguintes alelos como marcadores de tolerância a RCA: **A*33:01** e CBZ, **A*23:01** e PHT ou OXC, **C*18:02** e CBZ ou PB, **A*23:17** e PHT, **B*44:03** e OXC, e ausência do alelos **B*44:02** ou **C*05:01** para tolerância a PHT.

4. Os principais alelos associados a epilepsia são: **A*31:01** e **DQB1*04:02**, bem como ausência de **A*24:02** e **DRB1*14:01**. Para todos estes alelos, a mesma relação de maior ou menor frequência em comparação à população controle foi observada tanto para pacientes com epilepsia RCA- quanto RCA+,

contudo, de forma mais ou menos relevante para um ou outro grupo. Não houve diferença na frequência destes alelos entre pacientes com epilepsia RCA- e RCA+. Isso sugere que estes alelos tenham sobretudo na ocorrência de epilepsia, com pouca ou nenhuma associação a RCA.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. **Saunders: Elsevier**, v. 8, p. 1262, 2015.
- AHMAD, T. et al. Haplotype-specific linkage disequilibrium patterns define the genetic topography of the human MHC. **Human Molecular Genetics**, v. 12, n. 6, p. 647–656, 2003.
- ALFIREVIC, A. et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. **Pharmacogenomics**, v. 7, n. 6, p. 813–818, 2006.
- ALTINTAŞ, A. et al. Cytokine polymorphism and HLA genotyping in patients with temporal lobe epilepsy related to hippocampal sclerosis. **Noropsikiyatri Arsivi**, v. 54, n. 4, p. 350–353, 2017.
- AMSTUTZ, U. et al. HLA-A*31:01 and HLA-B*15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 94, n. 1, p. 142–149, 2013.
- AN, D. M. et al. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population. **Epilepsy Research**, v. 92, n. 2–3, p. 226–230, 2010.
- ANDERSSON, P. L.; FICK, J.; RÄNNAR, S. A multivariate chemical similarity approach to search for drugs of potential environmental concern. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 8, p. 1788–1794, 2011.
- ANDROLEWICZ, M. J.; CRESSWELL, P. How selective is the transporter associated with antigen processing? **Immunity**, v. 5, n. 1, p. 1–5, 1996.
- AOTA, N. et al. Systemic lupus erythematosus presenting with Kikuchi-Fujimoto's disease as a long-term sequela of drug-induced hypersensitivity syndrome: A possible role of Epstein-Barr virus reactivation. **Dermatology**, v. 218, n. 3, p. 275–277, 2009.
- ARIF, H. et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. **Neurology**, v. 68, n. 20, p. 1701–1709, 2007.
- ARRIETA-BOLAÑOS, E.; OLIVEIRA, D. C.; BARQUERA, R. Differential admixture, human leukocyte antigen diversity, and hematopoietic cell transplantation in Latin

America: challenges and opportunities. **Bone Marrow Transplantation**, v. 55, n. 3, p. 496–504, 2020.

BACULIS, B. C. et al. Prolonged seizure activity causes caspase dependent cleavage and dysfunction of G-protein activated inwardly rectifying potassium channels. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–17, 2017.

BALAKIRSKI, G.; MERK, H. F. Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 36, n. 4, p. 307–316, 2017.

BANERJEE, P. N.; FILIPPI, D.; HAUSER, W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy - a review. **Epilepsy Res.**, v. 85, n. 1, p. 31–45, 2009.

BARON, J. M. et al. Expression and function of cytochrome P450-dependent enzymes in human skin cells. **Curr Med Chem**, v. 15, p. 2258–2264, 2008.

BASTUJI-GARIN, S. et al. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. **Archives of Dermatology**, v. 129, n. 1, p. 92–96, 1993.

BEGHI, E. Social functions and socioeconomic vulnerability in epilepsy. **Epilepsy and Behavior**, n. xxxx, 2019.

BEIGH, M. M. Next-Generation Sequencing: The Translational Medicine Approach from “Bench to Bedside to Population”. **Medicines**, v. 3, n. 14, p. 14, 2016.

BENEDEK, G. et al. Protection or susceptibility to devastating childhood epilepsy: Nodding syndrome associates with immunogenetic fingerprints in the hla binding groove. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 7, p. 1–15, 2020.

BENOTTI, M. J. et al. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. **Environmental Science and Technology**, v. 43, n. 3, p. 597–603, 2009.

BHARADWAJ, M. et al. Drug Hypersensitivity and Human Leukocyte Antigens of the Major Histocompatibility Complex. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 52, n. 1, p. 401–431, 2012.

BIRCHER, A. J. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. **Chem Immunol Allergy**, v. 97, p. 79–97, 2012.

BLOOM, R.; AMBER, K. T. Identifying the incidence of rash, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients taking lamotrigine: A systematic review of 122 randomized controlled trials. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 1, p. 139–141, 2017.

BOCQUET, H.; BAGOT, M.; ROUJEAU, J. C. Drug-Induced Pseudolymphoma and Drug Hypersensitivity Syndrome (Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). **Semin Cutan Med Surg.**, v. 15, n. 4, p. 250–257, 1996.

BORRELLI, E. P. et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with antiepileptic drugs: an analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). **Epilepsia**, v. 59, n. 12, p. 2318–2323, 2018.

BOTELHO, L. F. F. et al. Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. **International Journal of Dermatology**, v. 55, p. e198–e203, 2016.

BRAVO-EGANA, V.; SANDERS, H.; CHITNIS, N. New challenges, new opportunities: Next generation sequencing and its place in the advancement of HLA typing. **Human Immunology**, v. 82, n. 7, p. 478–487, 2021.

BRODIE, M. J. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. **Neurology**, v. 78, n. 20, p. 1548–1554, 2012.

BURIAN, A. et al. HLA-F and MHC-I open conformers bind natural killer cell ig-like receptor KIR3DS1. **PLoS ONE**, v. 11, n. 9, p. e0163297, 2016.

CACOUB, P. et al. The DRESS syndrome: A literature review. **American Journal of Medicine**, v. 124, n. 7, p. 588–597, 2011.

CAPRONI, M. et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 4, p. 722–728, 2006.

CASAGRANDA, A. et al. Overlapping DRESS and Stevens-Johnson Syndrome: case report and review of the literature. **Case Reports in Dermatology**, v. 9, p. 1–7, 2017.

CHAIKEN, B. H.; GOLDBERG, B. I.; SEGAL, J. P. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. **The New England journal of medicine**, v. 242, n. 23, p. 897–898, 1950.

CHANG, C. C. et al. Association of HLA-B1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. **International Journal of Dermatology**, v. 50, n. 2, p. 221–224, 2011.

CHEN, C. B. et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. **Neurology**, v. 88, n. 1, p. 78–86, 2017.

CHEN, C. B. et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, p. 22, 2018.

CHEN, H. et al. Bioactivation of lamotrigine in vivo in rat and in vitro in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: Characterization of thioether conjugates by liquid chromatography/mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spe. **Chemical Research in Toxicology**, v. 23, n. 1, p. 159–170, 2010.

CHEN, H. et al. ERAP1-ERAP2 dimers trim MHC I-bound precursor peptides; implications for understanding peptide editing. **Scientific reports**, v. 6, p. 28902, 2016.

CHEN, P. et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 12, p. 1126–1133, 2011.

CHOI, H.; MOHIT, B. Cost-effectiveness of screening for HLA-B*1502 prior to initiation of carbamazepine in epilepsy patients of Asian ancestry in the United States. **Epilepsia**, v. 60, n. 7, p. 1472–1481, 2019.

CHONG, K. W. et al. Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B*1502 allele status, and dose and treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore. **Archives of Disease in Childhood**, v. 99, n. 6, p. 581–584, 2014.

CHOQUET-KASTYLEVSKY, G. et al. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. **British Journal of Dermatology**, v. 139, n. 6, p. 1026–1032, 1998.

CHUNG, W.-H. et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. **Nature**, v. 428, n. 6982, p. 486, 2004.

CHUNG, W. H. et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 5, p. 525–535, 2014.

CHUNG, W.; HUNG, S. Genetic Markers and Danger Signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. **Allergology International**, v. 59, p. 325–332, 2010.

CRIADO, P. R. et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. **An Bras Dermatol.**, v. 87, n. 3, p. 435–449, 2012.

CRISAFULLI, G. et al. Mild cutaneous reactions to drugs. **Acta Biomedica**, v. 90, n. 3, p. 36–43, 2019.

DE ALENCAR, J. B. et al. KIR and HLA ligands demonstrate genetic inheritance diversity in Japanese descendants from Paraná Brazil. **Human Immunology**, v. 79, n. 4, p. 191–192, 2018.

DEVARBHAVI, H.; RAJ, S. Drug-induced liver injury with skin reactions: Drugs and host risk factors, clinical phenotypes and prognosis. **Liver International**, p. 1–10, 2018.

DIPHOORN, J. et al. Incidence, causative factors and mortality rates of Stevens – Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) in northern Italy: data from the REACT registry. **pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 25, p. 196–203, 2016.

DONG-HYUN, K. et al. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 6, n. 3, p. 216–221, 2014.

ESMAEILZADEH, H. et al. Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction and its HLA association among pediatrics. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 1, p. 506–522, 2019.

EXCOFFIER, L.; LISCHER, H. E. L. **Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows.** *Molecular Ecology Resources.*, , 2010. Disponível em:

<<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>>

FUEST, K. M. et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. **Neurology**, v. 88, n. 3, p. 296–303, 2016.

FISCHER, R. S. et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–472, 2005.

FISSETTE, O. et al. Molecular mechanism of peptide editing in the tapasin-MHC I complex. **Scientific Reports**, v. 6, p. 19085, 2016.

FISHER, R. S. et al. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Zeitschrift fur Epileptologie**, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017.

FRANCO, V.; PERUCCA, E. The pharmacogenomics of epilepsy. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 1161–1170, 2015a.

FRANCO, V.; PERUCCA, E. The pharmacogenomics of epilepsy. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 15, n. 10, p. 1161–1170, 2015b.

FREY, N. et al. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 58, n. 12, p. 2178–2185, 2017.

FRICKE-GALINDO, I. et al. HLA-A*02:01:01/-B*35:01:01/-C*04:01:01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican Mestizo patients. **Pharmacogenomics**, v. 15, n. 15, p. 1881–1891, 2014.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, I. et al. Severe maculopapular exanthema induced by regorafenib: Successful desensitization and adaptation of a dosage regimen. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 29, n. 4, p. 300–302, 2019.

GENIN, E. et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: An international study and meta-analysis. **Pharmacogenomics Journal**, v. 14, n. 3, p. 281–288, 2014.

GHATTAORAYA, G. S. et al. A web resource for mining HLA associations with adverse drug reactions: HLA-ADR. **Database**, v. 2016, p. 1–10, 2016.

GLAUSER, T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. **Epilepsia**, v. 54, n. 3, p. 551–563, 2013.

GONZALEZ-GALARZA, F. F. et al. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: Gold-standard data classification, open access genotype data and new query tools. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. D1, p. D783–D788, 2020.

GOODIN, D. S. et al. Highly conserved extended haplotypes of the major histocompatibility complex and their relationship to multiple sclerosis susceptibility. **PLoS ONE**, v. 13, n. 2, p. 1–23, 2018.

GREENBERG, D. A. et al. Association of HLA class II alleles in patients with juvenile myoclonic epilepsy compared with patients with other forms of adolescent-onset generalized epilepsy. **Neurology**, v. 47, n. 3, p. 750–755, 1996.

GROVER, S.; KUKRETI, R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: An updated systematic review with meta-analysis. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 24, n. 2, p. 94–112, 2014.

GUCE, A. I. et al. HLA-DO acts as a substrate mimic to inhibit HLA-DM by a competitive mechanism. **Nat Struct Mol Biol.** **2013**, v. 20, n. 1, p. 90–98, 2013.

GUEDES-ALONSO, R. et al. A Survey of the Presence of Pharmaceutical Residues in Wastewaters. Evaluation of Their Removal Using Conventional and Natural Treatment Procedures. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1639, 2020.

HANDOKO, K. B. et al. Influence of chemical structure on hypersensitivity reactions induced by antiepileptic drugs: The role of the aromatic ring. **Drug Safety**, v. 31, n. 8, p. 695–702, 2008.

HELBIG, I. et al. Whole-exome and HLA sequencing in Febrile infection-related epilepsy syndrome. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 7, n. 8, p. 1429–1435, 2020.

HESDORFFER, D. C. et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. **Epilepsia**, v. 53, n. 2, p. 249–

252, 2012.

HINES, R. N.; MCCARVER, D. G. Pharmacogenomics and the Future of Drug Therapy. **Pediatric Clinics of North America**, v. 53, p. 591–619, 2006.

HIRAHARA, K. et al. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 35, n. 8, p. 863–868, 2010.

HIRSCH, L. J. et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. **Neurology**, v. 71, n. 19, p. 1527–1534, 2008.

HO, H. Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. **The Hong Kong Medical Diary**, v. 13, n. 10, p. 17–20, 2008.

HOETZENECKER, W. et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. **Seminars in Immunopathology**, v. 38, n. 1, p. 75–86, 2016.

HORCAJADA-REALES, C.; PULIDO-PÉREZ, A.; SUÁREZ-FERNÁNDEZ, R. Severe cutaneous drug reactions: do overlapping forms exist? **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 107, n. 1, p. 23–33, 2018.

HORTA, W. G. et al. Genetic association study of the HLA class II alleles DRB1, DQA1, and DQB1 in patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy associated with mesial hippocampal sclerosis. **Seizure**, v. 31, p. 7–11, 2015.

HORTON, R. et al. Gene map of the extended human MHC. **Nature Reviews Genetics**, v. 5, n. 12, p. 889–899, 2004.

HOSOHATA, K. et al. Adverse cutaneous drug reactions associated with old- and new-generation antiepileptic drugs using the Japanese pharmacovigilance database. **Clinical Drug Investigation**, v. 39, n. 4, p. 363–368, 2019.

HOWELL, W. M.; CARTER, V.; CLARK, B. The HLA system: Immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. **Journal of Clinical Pathology**, v. 63, p. 387–390, 2010.

HSIAO, Y. H. et al. Genotype-phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: Strength and clinical correlations. **Journal of Dermatological Science**, v. 73, n. 2, p. 101–109, 2014.

HU, F. Y. et al. Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population. **Seizure**, v. 20, n. 2, p. 160–162, 2011.

HU, T. et al. Xenobiotic metabolism gene expression in the EpiDerm™ in vitro 3D human epidermis model compared to human skin. **Toxicology in Vitro**, v. 24, p. 1450–1463, 2010.

HUNG, S. I. et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 16, n. 4, p. 297–306, 2006.

HUNG, S. I. et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. **Pharmacogenomics (2010)**, v. 3, n. 11, p. 349–356, 2010.

HYSON, C.; SADLER, M. Cross sensitivity of skin rashes with antiepileptic drugs. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 24, n. 3, p. 245–249, 1997.

IBGE. **Brasil- 500 anos de povoamento**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia Estatística – IBGE, 2007.

IHTISHAM, K. et al. Association of cutaneous adverse drug reactions due to antiepileptic drugs with HLA alleles in a North Indian population. **Seizure**, v. 66, n. Marc, p. 99–103, 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Síntese de Indicadores Sociais - Uma análise das condições de vida da população brasileira** Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, 2010. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv66777.pdf>>

ITO, A. et al. Association between HLA-DRB1*0405, -DQB1*0401 and -DQA1*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan. **Journal of Affective Disorders**, v. 179, p. 47–50, 2015.

JICK, S. S. et al. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 58, n. 12, p. 2178–2185, 2017.

KANIWA, N. et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. **Epilepsia**, v.

51, n. 12, p. 2461–2465, 2010.

KARDAUN, S. H. et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? **British Journal of Dermatology**, v. 156, n. 3, p. 609–611, 2007.

KARDAUN, S. H. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. **British Journal of Dermatology**, v. 169, n. 5, p. 1071–1080, 2013.

KASHIWAGI, M. et al. Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. **Journal of Dermatology**, v. 35, n. 10, p. 683–685, 2008.

KAZEEM, G. R. et al. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 19, n. 9, p. 661–665, 2009.

KEHDY, F. S. G. et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 28, p. 8696–8701, 2015.

KELLY, A.; TROWSDALE, J. Introduction: MHC/KIR and governance of specificity. **Immunogenetics**, v. 69, p. 481–488, 2017.

KHOR, A. H. P. et al. HLA-A*31: 01 and HLA-B*15:02 association with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to carbamazepine in a multiethnic Malaysian population. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 27, n. 7, p. 275–278, 2017.

KIM, B. K. et al. HLA-A*31:01 and lamotrigine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Korean population. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 118, n. 5, p. 629–630, 2017a.

KIM, S. H. et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. **Epilepsy Research**, v. 97, n. 1–2, p. 190–197, 2011.

KIM, T. J. et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. **Annals of Neurology**, v. 81, n. 2, p. 183–192, 2017b.

KINOSHITA, Y.; SAEKI, H. A Review of the Pathogenesis of Toxic Epidermal

Necrolysis. **J Nippon Med Sch** 2016;, v. 83, p. 216–222, 2016.

KOBAYASHI, K. et al. Action of antiepileptic drugs on neurons. **Brain and Development**, 2019.

KSOUDA, K. et al. HLA-A*31:01 and carbamazepine-induced DRESS syndrom in a sample of North African population. **Seizure**, v. 53, p. 42–46, 2017.

LACCHEO, I. et al. Non-convulsive Status Epilepticus and Non-convulsive Seizures in Neurological ICU Patients. **Neurocritical Care**, v. 22, n. 2, p. 202–211, 2015.

LANGENBRUCH, L. et al. Blood and cerebrospinal fluid immune cell profiles in patients with temporal lobe epilepsy of different etiologies. **Epilepsia**, v. 61, n. 10, p. e153–e158, 2020.

LERCH, M.; PICHLER, W. J. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 4, n. 5, p. 411–419, 2004.

LEVINE, B. B.; OVARY, Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. **J Exp Med.**, v. 1, n. 114, p. 875–904, 1961.

LI, L. J. et al. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese. **Epilepsy Research**, v. 106, n. 1–2, p. 296–300, 2013.

LIN, C. W. et al. Temporal trends and patterns in carbamazepine use, related severe cutaneous adverse reactions, and HLA-B*15:02 screening: A nationwide study. **Epilepsia**, v. 59, n. 12, p. 2325–2339, 2018.

LOCHARERNKUL, C. et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. **Epilepsia**, v. 49, n. 12, p. 2087–2091, 2008.

LONJOU, C. et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 18, n. 2, p. 99–107, 2008.

LV, R. J. et al. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-

analysis. **Epilepsy Research**, v. 136, n. April, p. 12–17, 2017.

LV, Y. D. et al. The association between oxcarbazepine-induced maculopapular eruption and HLA-B alleles in a Northern Han Chinese population. **BMC Neurology**, v. 13, n. 75, 2013.

LYELL, A. Toxic Epidermal Necrolysis: an Eruption Resembling Scalding of the Skin. **British Journal of Dermatology**, v. 68, n. 11, p. 355–361, 1956.

LYELL, A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): A reappraisal. **The Journal of Pediatrics**, v. 100, n. 1, p. 69–86, 1979.

MAGUIRE, M. et al. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2016.

MANI, R. et al. Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. **Seizure**, v. 71, p. 270–278, 2019.

MANRIQUEZ, J. et al. Progression of drug exanthemas to serious drug eruptions: A retrospective review identifying early determinants. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 57, n. 3, p. e83–e87, 2016.

MANUYAKORN, W. et al. Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19*2 in Thai children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 3, p. 299–303, 2013.

MANUYAKORN, W. et al. Association of HLA genotypes with phenobarbital hypersensitivity in children. **Epilepsia**, v. 57, n. 10, 2016.

MARZANO, A. V.; BORGHI, A.; CUGNO, M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. **European Journal of Internal Medicine**, v. 28, p. 17–24, 2015.

MAVERAKIS, E. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis standard reporting and evaluation guidelines: Results of a National Institutes of Health working group. **JAMA Dermatology**, v. 153, n. 6, p. 587–592, 2017.

MCCORMACK, M. et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. **New England Journal of Medicine**, v. 364, p. 1134–1143, 2011.

MCCORMACK, M. et al. Genetic variation in CFH predicts phenytoin-induced

maculopapular exanthema in European-descent patients. **Neurology**, v. 90, n. 4, p. E332–E341, 2018.

MEHTA, T. Y. et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 75, n. 6, p. 579–582, 2009.

MELLINS, E. D.; STERN, L. J. HLA-DM and HLA-DO, key regulators of MHC-II processing and presentation. **Current Opinion in Immunology**, v. 26, n. 1, p. 115–122, 2014.

MESRAOUA, B. et al. Clinical presentation, epidemiology, neurophysiological findings, treatment and outcome of nonconvulsive status epilepticus: a 3-year prospective, hospital-based study. **Journal of Drug Assessment**, v. 6, n. 1, p. 18–32, 2017.

MIDDLETON, D. et al. Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. **Human Immunology**, v. 61, n. 10, p. 1048–1052, 2000.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v. 16, n. 3, p. 1215, 1988.

MIN, F. L. et al. HLA-B*13:01 as a risk allele for antiepileptic drugs-induced cutaneous adverse reactions: Higher risk for cross-reactivity? **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. JUN, p. 1–10, 2019.

MINISTÉRIO DA ECONOMIA, B. **Portal Brasileiro de Dados Abertos**. Disponível em: <<https://dados.gov.br/>>. Acesso em: 28 out. 2020.

MIRSADEGHI, S.; LARIJANI, B. Personalized medicine: Pharmacogenomics and drug development. **Acta Medica Iranica**, v. 55, n. 3, p. 150–165, 2017.

MOCKENHAUPT, M. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 128, n. 1, p. 35–44, 2008.

MOON, J. et al. The HLA-A*2402/Cw*0102 haplotype is associated with lamotrigine-induced maculopapular eruption in the Korean population. **Epilepsia**, v. 56, n. 10, p.

e161–e167, 2015.

MOON, J. et al. HLA-B*40:02 and DRB1*04:03 are risk factors for oxcarbazepine-induced maculopapular eruption. **Epilepsia**, v. 57, n. 11, p. 1879–1886, 2016.

MORITO, H. et al. Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 39, n. 3, p. 284–291, 2014.

MULLAN, K. A. et al. HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. **Hla**, v. 93, n. 6, p. 417–435, 2019.

MUNGALL, A. J. et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. **Nature**, v. 425, n. 6960, p. 805–811, 2003.

MURATA, J.; ABE, R.; SHIMIZU, H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 5, p. 992–1000, 2008.

MUSETTE, P.; JANELA, B. New insights into drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms pathophysiology. **Frontiers in Medicine**, v. 4, n. 179, 2017.

NAISBITT, D. J. et al. Antigenicity and immunogenicity of sulphamethoxazole: Demonstration of metabolism-dependent haptentation and T-cell proliferation in vivo. **British Journal of Pharmacology**, v. 133, p. 295–305, 2001.

NAISBITT, D. J. et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, p. 1393–1403, 2003a.

NAISBITT, D. J. et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: Characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. **Molecular Pharmacology**, v. 63, n. 3, p. 732–741, 2003b.

NASSIF, A. et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 123, n. 5, p. 850–855, 2004.

NEGRINI, S.; BECQUEMONT, L. HLA-associated drug hypersensitivity and the prediction of adverse drug reactions. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 15, p. 1441–

1457, 2017.

NGUYEN, D. VAN et al. HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. **Asia Pacific Allergy**, v. 5, n. 2, p. 68, 2015.

NIIHARA, H. et al. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine-induced lymphocyte proliferation in a Japanese population. **Journal of Dermatology**, v. 39, n. 7, p. 594–601, 2012.

NISHIO, D. et al. T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions. **Journal of Dermatological Science**, v. 48, n. 1, p. 25–33, 2007.

NUNES, K. et al. How Ancestry Influences the Chances of Finding Unrelated Donors: An Investigation in Admixed Brazilians. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. November, p. 1–14, 2020.

OGAWA, K. et al. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic sym. **Journal of Dermatological Science**, v. 69, n. 1, p. 38–43, 2013.

ORDOÑEZ, L. et al. Spontaneous reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with antiepileptic drugs. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, p. 2732–2737, 2015.

ORIME, M. Immunohistopathological Findings of Severe Cutaneous Adverse. **Journal of Immunology Research**, p. 5, 2017.

OSTROV, D. A. et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 25, p. 9959–9964, 2012.

OZEKI, T. et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. **Human Molecular Genetics**, v. 20, n. 5, p. 1034–1041, 2011.

PARK, H. J. et al. HLA allele frequencies in 5802 Koreans: Varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs. **Yonsei Medical Journal**, v. 57, n. 1, p. 118–126, 2016.

PATSALOS, P. N. et al. Serum protein binding of 25 antiepileptic drugs in a routine clinical setting: A comparison of free non–protein-bound concentrations. **Epilepsia**, v. 58, n. 7, p. 1234–1243, 2017.

PENA, S. D. J.; SANTOS, F. R.; TARAZONA-SANTOS, E. Genetic admixture in Brazil. **Am J Med Genet C Semin Med Genet.**, v. 184, n. 4, p. 928–938, 2020.

PETER, J. G. et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 5, n. 3, p. 547–563, 2017.

PICARD, D. et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response. **Science Translational Medicine**, v. 2, n. 46, p. 46ra62 LP-46ra62, 2010.

PICHLER, W. J. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. **Drug Hypersensitivity**, p. 168–189, 2007.

PICHLER, W. J. et al. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. **Medical Clinics of North America**, v. 94, n. 4, p. 645–664, 2010.

PICHLER, W. J. et al. Multiple drug hypersensitivity. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 172, n. 3, p. 129–138, 2017.

PINTO GOUVEIA, M. et al. Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. **British Journal of Dermatology**, v. 175, n. 6, p. 1274–1283, 2016.

PIRMOHAMED, M. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. **Br J Clin Pharmacol**, v. 52, n. 4, p. 345–347, 2001.

POHL, L. R. et al. The Immunologic and Metabolic Basis of Drug Hypersensitivities. **Annual Review of Pharmacology**, v. 28, p. 367–87, 1988.

RAMANUJAM, B. et al. Spectrum of Cutaneous Adverse Reactions to Levetiracetam and Human Leukocyte Antigen Typing in North-Indian Patients. **Journal of Epilepsy Research**, v. 6, p. 89–94, 2016.

RAMIREZ, A. J. et al. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: Results of a national pilot study in the United States. **Environmental Toxicology**

and Chemistry, v. 28, n. 12, p. 2587–2597, 2009.

RAMÍREZ, E. et al. Significant HLA class I type associations with aromatic antiepileptic drug (AED)-induced SJS/TEN are different from those found for the same AED-induced DRESS in the Spanish population. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 168–178, 2017.

RAYMOND, M.; ROUSSET, F. An Exact test for population differentiation. **Evolution**, v. 49, n. 6, p. 1280–1283, 1995.

REDWOOD, A. J. et al. HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. **HLA**, v. 91, n. 1, p. 3–16, 2018.

ROBINSON, J. et al. The IPD and IMGT/HLA database: Allele variant databases. **Nucleic Acids Research**, v. 43, p. D423–D431, 2015.

ROBINSON, J. et al. Distinguishing functional polymorphism from random variation in the sequences of >10,000 HLA-A, -B and -C alleles. **PLoS Genetics**, v. 13, n. 6, p. 1–28, 2017.

ROBINSON, J. et al. IPD-IMGT/HLA Database. **Nucleic acids research**, v. 48, p. D948–D955, 2020.

ROMO-GONZÁLEZ, T.; CHAVARRÍA, A.; PÉREZ-H, J. Central nervous system: A modified immune surveillance circuit? **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 26, n. 6, p. 823–829, 2012.

ROUJEAU, J. C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. **Toxicology**, v. 209, n. 2, p. 123–129, 2005.

ROUJEAU, J. C.; STERN, R. S. Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. **The New**, v. 331, n. 19, p. 1272–1285, 1994.

RUIZ, T. M. et al. Human leukocyte antigen allelic groups and haplotypes in a Brazilian sample of volunteer donors for bone marrow transplant in Curitiba, Paraná, Brazil. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 5, p. 2293–2296, 2005.

SAEKI, M. et al. mRNA Expression of Multiple Cytochrome P450 Isozymes in Four Types of Cultured Skin Cells. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 127, p. 333–336, 2002.

SASSOLAS, B. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in

stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Comparison with case-control analysis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 88, n. 1, p. 60–68, 2010.

SAVEANU, L. et al. IRAP identifies an endosomal compartment required for MHC class I cross-presentation. **Science**, v. 325, n. 5937, p. 213–217, 2009.

SCHNYDER, B. et al. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human $\alpha\beta$ T cell clones. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 1, p. 136–141, 1997.

SCHNYDER, B.; PICHLER, W. J. Mechanisms of drug-induced allergy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 84, n. 3, p. 268–272, 2009.

SEISHIMA, M. et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. **British Journal of Dermatology**, v. 155, n. 2, p. 344–349, 2006.

SHARMA, A. et al. The skin as a metabolic and immune-competent organ: implications for drug-induced skin rash. **Journal of Immunotoxicology**, v. 14, p. 1–12, 2018.

SHARMA, A. M.; UETRECHT, J. Bioactivation of drugs in the skin: Relationship to cutaneous adverse drug reactions. **Drug Metabolism Reviews**, v. 46, n. 1, p. 1–18, 2014.

SHI, Y. et al. HLA-A*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug – induced cutaneous adverse reactions. **Neurology**, v. 88, p. 1–9, 2017.

SHI, Y. W. et al. HLA-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 109, n. 1, p. 42–46, 2011.

SHI, Y. W. et al. Association between HLA and Stevens-Johnson Syndrome Induced by Carbamazepine in Southern Han Chinese: Genetic Markers besides B*1502? **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 111, n. 1, p. 58–64, 2012.

SHIOHARA, T. et al. Crucial Role of Viral Reactivation in the Development of Severe Drug Eruptions: a Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 49, n. 2, p. 192–202, 2015.

SHIOHARA, T.; INAOKA, M.; KANO, Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome(DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. **Allergology International**, v. 55, n. 1, p. 1–8, 2006.

SHIOHARA, T.; KANO, Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 16, n. 2, p. 139–147, 2017.

SHIRZADI, M. et al. Do HLA-A markers predict skin-reactions from aromatic antiepileptic drugs in a Norwegian population? A case control study. **Epilepsy Research**, v. 118, p. 5–9, 2015.

SIMPER, G. S. et al. Carbamazepine-Mediated Adverse Drug Reactions : CBZ-10,11-epoxide but not carbamazepine induces the alteration of peptides presented by HLA-B*15:02. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, p. 12, 2018.

SOLBERG, O. D. et al. Balancing selection and heterogeneity across the classical human leukocyte antigen loci: A meta-analytic review of 497 population studies. **Human Immunology**, v. 69, n. 7, p. 443–464, 2008.

SPIELBERG, S. P. et al. Anticonvulsant Toxicity in Vitro: Possible Role of Arene Oxides. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 217, n. 2, p. 386–389, 1981.

STUR, K.; KARLHOFER, F. M.; STINGL, G. Soluble FAS ligand: A discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, p. 802–807, 2007.

SU, S. C. et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 5, p. 1065–1073, 2017.

SUN, D. et al. Association of HLA-B*1502 and*1511 allele with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome in central China. **Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science**, v. 34, n. 1, p. 146–150, 2014.

SUZUKI, Y. et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. **Archives of Dermatology**, v. 134, n. 9, p. 1108–1112, 1998.

SVEJGAARD, A.; RYDER, L. P. HLA and disease associations: Detecting the strongest association. **Tissue Antigens**, v. 43, n. 1, p. 18–27, 1994.

TAKAHASHI, R. et al. Defective Regulatory T Cells In Patients with Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated with the Pathological Phenotype and Outcome. **The Journal of Immunology**, v. 182, n. 12, p. 8071–8079, 2009.

TASSANEYAKUL, W. et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 26, p. 225–234, 2016.

TEAM, R. C. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, , 2020. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>

TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, v. 32, n. 11, p. 3245–3260, 1998.

THIBODEAU, J.; MOULEFERA, M. A.; BALTHAZARD, R. On the structure–function of MHC class II molecules and how single amino acid polymorphisms could alter intracellular trafficking. **Human Immunology**, v. 80, n. 1, p. 15–31, 2018.

THOM, M. Hippocampal sclerosis in epilepsy: A neuropathology review. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 40, n. 5, p. 520–543, 2014.

TOHYAMA, M. et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. **Archives of Dermatology**, v. 134, n. 9, p. 1113–1117, 1998.

TOHYAMA, M. et al. The influence of hepatic damage on serum soluble Fas ligand levels of patients with drug rashes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 4, p. 971–972, 2009.

TOHYAMA, M.; HASHIMOTO, K. Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 12, n. 4, p. 376–382, 2012.

TRENT, R. J. et al. Progressing the utilisation of pharmacogenetics and pharmacogenomics into clinical care. **Pathology**, v. 45, n. 4, p. 357–370, 2013.

TRINKA, E. et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. **Epilepsia**, v. 56, n. 10, p. 1515–1523, 2015a.

TRINKA, E. et al. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. **Drugs**, v. 75, n. 13, p. 1499–1521, 2015b.

TRINKA, E.; KÄLVIÄINEN, R. 25 Years of Advances in the Definition, Classification and Treatment of Status Epilepticus. **Seizure**, v. 44, p. 65–73, 2017.

TROWSDALE, J.; KNIGHT, J. C. Major Histocompatibility Complex Genomics and Human Disease. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 14, n. 1, p. 301–323, 2013.

VALDES, R.; YIN, D. L. Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 36, n. 3, p. 447–59, 2016.

WANG, F. et al. Altered levels of complement components associated with non-immediate drug hypersensitivity reactions. **Journal of Immunotoxicology**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2020.

WANG, Q. et al. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. **Seizure**, v. 20, n. 6, p. 446–448, 2011.

WANG, W. et al. Genetic susceptibility to the cross-reactivity of aromatic antiepileptic drugs-induced cutaneous adverse reactions. **Epilepsy Research**, v. 108, n. 6, p. 1041–1045, 2014.

WANG, X. et al. Association between HLA genotype and cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs among epilepsy patients in northwest China. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. 1, 2019.

WANG, X. Q. et al. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999-2014. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 22, n. 6, p. 1005–1011, 2015.

WEI, C.-Y. et al. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 6, p. 1562- 1569.e5, 2012.

WEINKLE, A. et al. Distinguishing Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis from clinical mimickers during inpatient dermatologic consultation – a retrospective chart review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 81, n. 3, p. 749–757, 2019.

WESTON, J. K.; UETRECHT, J. Activation of inflammasomes by agents causing idiosyncratic skin reactions: A possible biomarker. **Chemical Research in Toxicology**, v. 27, n. 6, p. 949–951, 2014.

WESTOVER, M. B. et al. The probability of seizures during EEG monitoring in critically ill adults. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, n. 3, p. 463–471, 2015.

WETTER, D. A.; CAMILLERI, M. J. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson Syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 85, n. 2, p. 131–138, 2010.

WETTERSTRAND KA. **DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)**. Disponível em: <<https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

WHITE, K. D. et al. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 1, p. 38–69, 2018.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO | Epilepsy: a public health imperative**. [s.l: s.n.]. v. 1

WIECZOREK, M. et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. 292, p. 1–16, 2017.

WILLIAMS, F. et al. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. **Human Immunology**, v. 62, n. 6, p. 645–650, 2001.

WMDA. **WMDA - World Marrow Donor Association**. Disponível em: <<https://statistics.wmda.info/>>. Acesso em: 15 jul. 2021.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda, 2014.

YANG, C. Y. et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in

Asians. **Neurology**, v. 77, n. 23, p. 2025–2033, 2011.

YOUNG, J. W. S.; SHEAR, N. H. Cutaneous Drug Reactions in the Elderly. **Drugs and Aging**, v. 34, n. 9, p. 655–672, 2017.

YULIWULANDARI, R. et al. Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: The important role of the HLA-B75 serotype. **Pharmacogenomics**, v. 18, n. 18, p. 1643–1648, 2017.

ZANNI, M. P. et al. HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human $\alpha\beta$ T lymphocytes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 102, p. 1591–1598, 1998.

ZHANG, J. et al. Association between HLA gene polymorphism and cutaneous adverse reactions caused by antiepileptic drugs. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 15, n. 4, p. 3399–3403, 2018.

ZHANG, Y.; GEISSEN, S. U.; GAL, C. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. **Chemosphere**, v. 73, n. 8, p. 1151–1161, 2008.

ZHAO, T. et al. Association between HLA genotype and antiseizure medications (ASMs)-induced maculopapular eruption among epilepsy patients in Xinjiang, China. **Epilepsy Research**, v. 165, n. June, p. 106391, 2020.

APÊNDICE 1 – Revisão de literatura para associações entre HLA, MACs e RCAs.

Tabela 13 - Associações entre HLA, MACs, RCA e etnia já publicadas.

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Referência	
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)		Odds Ratio (95% CI)
A*01:01	PB	SCAR	Tailandeses	27	5 (18,5)	54	1 (1,9)	650	27 (4,2)	11,66 (1,2-578,2)	0,01	5,24 (1,6-15,6)	0,007 (MANUYAKORN et al., 2016)
		EMP	Tailandeses	20	4 (20)	54	1 (1,9)	650	27 (4,2)	12,7 (1,2-661,6)	0,017	5,76 (1,30-19,49)	0,01 (MANUYAKORN et al., 2016)
A*02:01/ C*15:02	PHT	SSJ/NET	Espanhol	9	3 (16,7)	61	2 (3,3)	253	5(1,8)	14,75	0,09	27,5	<0,001 (RAMÍREZ et al., 2017)
A*02:01	CBZ	MPE	Han	2n = 80	11 (13,7)	2n= 104	5 (4,8)	2n= 144	10 (6,9)		0,033	0,094	(LI et al., 2013)
A*03:01	CBZ, OXC ou LTG	MPE	Chinês	2n= 72	19 (26,4)	2n= 746	13 (1,7)	2n= 5132	140 (2,7)	23,9 (4-74,8)	<0,001	21,3 (3,3-39)	<0,001 (ZHAO et al., 2020)
A*11:01	CBZ	SSJ	Han	44	36 (81,8)	101	51 (50,5)	93	53(57)				(CHUNG et al., 2004)
PHT-LTG	DRESS	SSJ/NET	Espanhol	2	2 (100)	61	7 (11,5)	253	38 (15)	36,33	0,005	28,29	0,007 (RAMÍREZ et al., 2017)
		DRESS	Espanhol	8	6 (75)	61	15 (24,6)	253	44 (17)	23,5	0,001	33,25	0,001 (RAMÍREZ et al., 2017)
		DRESS	Espanhol	3	3 (100)	61	14 (23)	253	44 (17)	27,77	0,005	34,53	0,002 (RAMÍREZ et al., 2017)
A*24:02	LTG	EMP	Coreano	21	15 (71,4)	29	12 (41,4)	485	188 (39)	4,09 (1,2-13,7)	0,025		(MOON et al., 2015)
		RCAG	Coreano	18	11 (61)	29	11 (37,9)	485	188 (38,7)	2,57 (0,77-8,6)	0,14	2,48 (0,94-6,52)	0,0083 (KIM et al., 2017a)
		RCA	Norueguês	28	10 (35,7)	90	13 (14,4)				0,027		(SHIRZADI et al., 2015)
CBZ	SJS/NET	Han	60	5 (12)	144	41 (28,5)			0,23 (0,1-0,6)	0,026		(HUNG et al., 2006)	

(continua)

(continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
A*24:02/ C*01:02	LTG	EMP	Coreano	21	10 (47,6)	29	3 (10,3)	7,88 (1,81-34,28)	0,007			(MOON et al., 2015)
A*30:01	LTG	MPE	Han	2n=86	6 (7)	2n=84	0	2n=144	4 (2,7)	0,013	0,181	(LI et al., 2013)
			Europeu	27	10 (37)	257	10 (3,8)	12,41 (1,27-121,03)				(MCCORMACK et al., 2011)
			Espanhol	4	2 (50)	61	2 (3,3)	29,5	7 (2,8)	0,33	0,006	(RAMÍREZ et al., 2017)
			Europeu	10	7 (70)	257	10 (3,9)	57,6 (11-340)		<0,001	<0,001	(GENIN et al., 2014)
		DRESS	Chinês	10	5 (50)	72	3 (4,2)	23 (4,2-125)		<0,001	<0,001	(GENIN et al., 2014)
A*31:01	CBZ		Coreano	17	10 (58,8)			485	50 (10,3)		2,9 x 10 ⁻⁶	(KIM et al., 2017a)
			Várias	6	3 (50)	91	6 (6,6)	26,4 (2,53-307,9)		0,0025		(AMSTUTZ et al., 2013)
			Tunisianos	7	4 (57)	25	1 (4)	32 (2,6-389,2)		0,004		(KSOUDA et al., 2017)
		DRESS/ EMP	Chinês	74	14 (18,9)	152	5 (3,3)	6,86 (2,4-19,9)		2,7x10 ^{-3*}		(HSIAO et al., 2014)

(continua)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Referência			
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)		Odds Ratio (95% CI)	(p)	
A*31:01	CBZ	RCAg	Europeu	106	23 (22)	257	10 (3,8)	8,33					(MCCORMACK et al., 2011)		
				26	6 (23)	91	6 (6,6)	8,57	0,0037				(AMSTUTZ et al., 2013)		
			Várias	18	6 (33)	144	4 (2,7)	17,5 (4,6-66,5)	2,2x10 ⁻³					(HUNG et al., 2006)	
				27	6 (22,2)	70	3 (4,3)	6,38						(IHTISHAM et al., 2019)	
			Japonês	22	11 (25)	371	53 (7,1)	4,33	0,0004					(KASHIWAGI et al., 2008)	
				24	13 (54,2)	485	50 (10,3)							(KIM et al., 2017a)	
			Japonês	61	37 (60,7)	376	47 (12,5)	10,8	3,6.10 ^{-15*}						(OZEKI et al., 2011)
				42	9 (21)	91	6 (6,6)	7,85 (1,8-47,8)	0,0016						(AMSTUTZ et al., 2013)
			Europeu	12	5 (41,6)	257	10 (3,8)	25,93							(MCCORMACK et al., 2011)
				6	3 (50)	57	5 (8,7)	10,4 (1,6-65,8)	0,023						(KHOR et al., 2017)
Coreanos	7	3 (42,9)	485	50 (10,3)								(KIM et al., 2017a)			
					6,5	0,03						(Continua)			

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
A*31:01	LTG	SSJ/NET	Coreanos	18	8 (44,4)	29	2 (6,9)	485	50 (10,3)	11,43 (1,95-59,77)	0,0037*	7,27 (2,63-18,45)	0,0003	(KIM et al., 2017a)
	MAC	RCA	Han	30	19 (63,3)	60	17 (28,3)	60	9 (15)	2,23 (1,37-3,6)	<0,001	4,2 (2,2-8,2)	<0,001	(ZHANG et al., 2018)
Negativo (CBZ)			Várias	9	0	91	6 (6,6)			1				(AMSTUTZ et al., 2013)
		SSJ/NET	Europeu	20	3 (20)	257	10 (3,9)			NS				(GENIN et al., 2014)
			Chinês	53	1 (1,9)	72	3 (4,2)			NS				(GENIN et al., 2014)
A*33:03	LTG	MPE	Han	2n=86	3 (3,5)	2n=84	10 (12)	2n=144	14 (9,7)		0,048		0,08	(LI et al., 2013)
	PHT	SSJ/NET	Tailandeses	39	12 (30,8)	92	13 (14,1)			2,7 (1,1-6,6)	0,0495			(TASSANEEYAKUL et al., 2016)
A*68:01	LTG	RCA	Europeu	44	4 (9,1)	86	0	3656	107 (2,9)	19,22 (1,01-365)	0,012	3,32 (1,17-9,44)	0,042	(KAZEEM et al., 2009)
B*07:02	Proteção (CBZ)	RCAg	Caucasiano	20	0	43	15 (34,8)			0,083 (0-0,646)	0,011			(ALFIREVIC et al., 2006)
	CBZ, OXC ou LTG	MPE	Chinês	2n=72	17 (23,6)	2n=746	12 (1,6)	2n=4835	104 (2,1)	21,40(3,55-67,52)	<0,001	23,92(3,96-74,84)	<0,001	(ZHAO et al., 2020)
B*13:01	PHT	SSJ/NET	Han	26	9 (34,6)	113	14 (12,4)			3,7 (1,4-10)	0,015*			(HUNG et al., 2010)
	PB	SCAR	Tailandeses	27	10 (37)	54	6 (11,1)	650	85 (13,1)	4,60 (1,29-17,98)	0,009	3,90 (1,54-9,37)	0,002	(MANUYAKORN et al., 2016)

(Continua)

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
B*13:01	MAC	EMP/ sensibilidade e cruzada	Han	23	8 (34,8)	500	73 (14,6)			3,12 (1,28- 7,62)	0,02		(MIN et al., 2019)	
B*13:02	LTG	MPE	Han	2n= 86	6 (6,9)	2n= 84	0	2n= 144	3 (20,8)	0,013	0,082		(LI et al., 2013)	
B*15:01	proteção (OxCBZ)	EMP	Coreano	40	2 (5)	70	16 (22,9)	485	93 (19,2)	0,18 (0,04-0,82)	0,016		(MOON et al., 2016)	
			Han	44	44 (100)	101	3 (3)	93	8 (8,6)	2,504 (126-49,522)	3,13. 10 ⁻²⁷		(CHUNG et al., 2004)	
			Han	9	9 (100)	80	11 (13,75)	62	11 (17,74)	114,82 (6,2-2111)	<0,001	85,087 (4,6- 1570)	<0,001 (WANG et al., 2011)	
			Han	56	39 (69,64)	179	28 (15,64)		12,37 (6,2-24,9)	5,63x 10 ⁻¹⁵			(SHI et al., 2017)	
B*15:02	CBZ	SSJ/NET	Han	60	59 (98,3)	144	6 (41,6)		1357 (193-8838,3)	1,6x10 ^{-41*}			(HUNG et al., 2006)	
			Han	2n= 36	15 (42)			2n= 528	39 (7,4)	8,96 (4,28- 18,74)	9,75 x 10 ⁻¹¹		(SHI et al., 2012)	
			Chinês	112	99 (88,4)	152	11 (7,2)		97,6 (42- 226,8)	5,8x10 ⁻⁴³			(HSIAO et al., 2014)	
			Chinês	53	41 (77,4)	72	4 (5,5)		58,1 (17,6-192)	<0,001	<0,001		(GENIN et al., 2014)	
			Chinês	6	2 (33,3)	57	2 (3,5)		13,8 (1,51-125)	0,042			(KHOR et al., 2017)	

(Continua)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
			Chinês e malaio	5	5 (100)	10	1 (10)			27,2 (2,67 - ∞)				(CHONG et al., 2014)
			Coreano	7	1 (14,3)	485	2 (0,4)			40,3 (3,2-506,2)		0,042		(KIM et al., 2017a)
			Espanhol	2	1 (50)	61	0 (0)	253	0 (0)					(RAMÍREZ et al., 2017)
			Indianos	6	4 (66,6)	106	13 (12,3)			14,3 (2,38-86,03)	0,0094*			(KHOR et al., 2017)
			Malaio	16	12 (75)	300				16,15 (4,57-62,4)	7,87x 10 ^{-6*}			(CHANG et al., 2011)
B*15:02	CBZ	SSJ/NET	Malaio	16	14 (87,5)	64	8 (12,5)			49,0 (9,35-256,81)	4 x 10 ^{-8*}			(KHOR et al., 2017)
			Tailandês	6	6 (100)	4	0			25,5 (2,68-242,61)	0,0005			(LOCHARERNKUL et al., 2008)
			Vietnamita	35	32 (91)	25	6 (32)			33,8 (7,55-151,03)	<0,0001			(NGUYEN et al., 2015)
			Indiano	8	6 (75)	10	0			71,4 (3-1698)	0,0014			(MEHTA et al., 2009)
			Várias	9	3 (33,3)	87	1 (1)			38,65 (2,68-2239,5)	0,0022			(AMSTUTZ et al., 2013)
			Javanês e sudanês	12	8 (66,7)	17	4 (29,4)	236	54 (22,9)	6,5 (1,2-33,57)	0,029	6,78 (1,96-23,4)	0,0021	(YULIWULANDARI et al., 2017)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
CBZ	DRESS	Vietnamita	3	2 (66)	25	6 (32)	6,33 (0,48-82,74)	0,1592					(NGUYEN et al., 2015)	
	RCAg	Vietnamita	38	34 (89)	25	6 (32)	26,92 (6,74-107,43)	<0,0001					(NGUYEN et al., 2015)	
	MAC	Han	30	25 (83,3)	60	7 (11,7)	7,14 (3,5-14,6)	<0,001	25 (6,3-98,6)	<0,001			(ZHANG et al., 2018)	
Aromático	SSJ	Chinês	6	5 (83,3)	32	2 (6,25)	6,25 (1,06-36,74)	3 (3,6)					(SUN et al., 2014)	
			26	8 (30,8)	113	9 (8)	5,1 (1,8-15,1)	0,0041					(HUNG et al., 2010)	
PHT	SSJ/NET	Tailandês	4	4 (100)	7	0	18,5 1,82-188,40)	0,0005					(LOCHARERNKUL et al., 2008)	
			9	4 (44,44)	9	1 (11,11)	72	6 (8,3)	0,294	8,8 (1,85-41,8)	0,011			(HU et al., 2011)
OXC	SSJ/NET	Chinês	3	3 (100)	0	0		93						(HUNG et al., 2010)
			17	12 (70,6)	101	8 (7,9)	27,9 (7,84-99,23)	1,12x10 ^{-9*}						(CHEN et al., 2017)
Negativo (CBZ)	EMP	Han	3	3 (100)	99	12 (12,1)	49 (2,39-1006)	2,65x10 ⁻³						(CHEN et al., 2017)
			39	10 (25,64)	80	11 (13,75)	62	11 (17,74)	2,163 (0,828-5,649)	0,11	1,599 (0,6-4,2)	0,341		

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
		EMP	Várias	26	0	87	1 (1)			1				(AMSTUTZ et al., 2013)
			Chinês	51	0	152	11 (7,2)			1				(HSIAO et al., 2014)
			Caucasiano	56	0	43	0							(ALFIREVIC et al., 2006)
	Negativo (CBZ)	RCA	várias	42	3 (7)	87	1 (1)			0,1				(AMSTUTZ et al., 2013)
		SSJ/NET	Japonês	2n=14	0			0,001						(KANIWA et al., 2010)
		DRESS	várias	6	0	87	1 (1)			1				(AMSTUTZ et al., 2013)
B*15:02			Han	22	1 (4,5)	56	4 (7,1)	528	39 (7,3)	0,62 (0,07-5,87)	1	0,6 (0,08-4,56)	0,93	(SHI et al., 2011)
	Negativo (LTG)	EMP	Han	22	2 (9,1)	21	1 (4,8)	71	6 (8,5)	1,08 (0,2-5,8)	1	2 (0,17-23,9)	1	(AN et al., 2010)
		SSJ/NET	Han	3	1 (33,3)	21	1 (4,8)	71	6 (8,5)	10 (0,44-228,7)	0,239	5,42 (0,43-68,8)	0,26	(AN et al., 2010)
	Negativo aromático	EMP e DRESS	Chinês	9 e 2	0 (0)	32	2 (6,25)	38	3 (3,6)					(SUN et al., 2014)
		RCA	Mestiço mexicano	2n=21	0 (0)	2n=31	0	2n=450	4 (0,89)					(FRICKE-GALINDO et al., 2014)
	Negativo (OXC)	EMP	Han	2n=28	1 (3,6)	2n=56	5 (18,9)	2n=1236	29 (2,4)	0,38 (0,004-3,4)	0,65	1,54 (0,2-11,73)	0,49	(LV et al., 2013)

(Continua)

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência				
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)					
B*15:02	Negativo (OXC)	DRESS e MPE	Chinês e tailandês	Han	56	4 (7,14)	179	0 (0)	2n= 528	1 (0,2)	30,77 (1,63-580,87)	0,003	31 (2,74-350,5)	0,01	(SHI et al., 2017)			
					36	2 (5,6)	485	19 (3,9)								18,4 (3,8-88,0)	0,002	(KIM et al., 2017a)
					7	3 (42,9)	2n= 28	4 (14,3)								16,3 (4,76-55,6)	0,0004	(KANIWA et al., 2010)
					56	17 (7,14)	178	28 (15,73)								2,33 (1,16-4,69)	0,015	(SHI et al., 2017)
B*24:02	CBZ	SSJ/NET	Han	2n= 36	10 (31,3)	2n= 64	8 (12,5)	2n= 528	86 (16,3)	3,18 (1,1-9,1)	0,03	2,34 (1,07-5,11)	0,03	(SHI et al., 2012)				
				13	6 (46,2)	40	5 (12,5)	6 (1,42-25,27)	0,027	(SHI et al., 2017)								
				22	10 (45,45)	102	16 (15,69)	4,48 (1,66-12,11)	0,005	(SHI et al., 2017)								
				2n= 20	5 (25)	2n= 56	1 (1,78)	13,81	0,0048*	(FRICKE-GALINDO et al., 2014)								
B*35:01:01/ C*04:01:01	LTG	EMP	Mestiço mexicano	12	5 (41,7)	61	3 (4,9)	253	13 (5,1)	0,002	14,35	<0,001	(RAMÍREZ et al., 2017)					
				17	4 (24)	1822	78 (4,3)	4,7 (1,3-16)	0,037	(LONJOU et al., 2008)								
B*38:01	LTG	SSJ/NET	Europeu	17	4 (24)	1822	78 (4,3)	1822	78 (4,3)	4,7 (1,3-16)	0,037	(LONJOU et al., 2008)	(Continua)					

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Referência	
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)		Odds Ratio (95% CI)
B*38:01	LTG	SSJ/NET	Espanhol	3	3 (100)	61	3 (4,9)	253	13 (5,1)	115	<0,001	124	0,001 (RAMÍREZ et al., 2017)
	OXC	EMP	Han	2n= 28	3 (10,7)	2n= 56	2 (3,6)	2n= 1236	23 (1,9)	3,24 (0,51-20,63)	0,42	6,329 (1,78-22,46)	0,018 (LV et al., 2013)
B*38:02	PHT	SSJ/NET	Tailandeses	39	8 (20,5)	92	6 (6,5)			3,7 (1,2-11,5)	0,028		(TASSANEYYAKUL et al., 2016)
		SSJ/NET	Chinês	112	13 (11,6)	152	57 (37,5)			0,22 (0,1-0,4)	8,3x10 ^{-5*}		(HSIAO et al., 2014)
B*40:01		SSJ/NET	Han	60	6 (10)	144	59 (40,9)			0,16 (0,1-0,4)	2,6x10 ⁻⁴		(HUNG et al., 2006)
	CBZ, OXC ou LTG	MPE	Chinês	2n= 72	0	2n= 746	36 (4,8)	2n= 5117	27 (0,5)	5,13(1,01-9,99)	0,024	1,01(0,99-1,03)	(ZHAO et al., 2020)
B*40:02	OXC	EMP	Coreano	40	10 (25)	70	5 (7,1)	485	37 (7,6)	4,33 (1,26-13,79)	0,018		(MOON et al., 2016)
B*44:03	LTG	SSJ/NET	Coreano	7	3 (42,9)	18	1 (5,6)			12,75 (1,03-157,14)	0,053		(PARK et al., 2016)
		DRESS	Norte-indiano	8	3 (37,5)	100	8 (8)			6,9 (1,38-34,29)			(IHTISHAM et al., 2019)
B*51:01	PHT	DRESS	Tailandeses	21	4 (19)	92	4 (4,3)			5,2 (1,2-22,7)	0,0381		(TASSANEYYAKUL et al., 2016)
		SSJ/NET	Tailandeses	39	7 (17,9)	92	4 (4,3)			4,8 (1,3-17,5)	0,016		(TASSANEYYAKUL et al., 2016)

(Continua)

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Caso/normal		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
B*51:01	PHT	EMP	Norte-indiano	30	8 (26,6)	100	8 (8)			4,6 (1,54-13,72)				(IHTISHAM et al., 2019)
	CBZ	EMP	Chinês	51	13 (25,5)	152	10 (6,6)			4,86 (2-11,9)	0,02*			(HSIAO et al., 2014)
		RCA	Japoneses	15	6 (40)	33	5 (15,1)	371		4,9 (1,2-19,7)	0,031	0,03		(NIIHARA et al., 2012)
B*56:02	PHT	SSJ/NET	Tailandeses	39	4 (10,3)	92	1 (1,1)			10,4 (1,1-96,3)	0,0274			(TASSANEYYAKUL et al., 2016)
B*57:01	CBZ	SSJ/NET	Norte-indiano	5	2 (40)	70	4 (5,7)			11 (1,41-85,81)				(IHTISHAM et al., 2019)
B*58:01	LTG	RCA	Europeu	44	3 (6,8)	86	0	3656	28 (0,8)	14,59 (0,74-289)	0,037	9,45 (2,76-32,32)	0,006	(KAZEEM et al., 2009)
	PHT	SSJ/NET	Tailandeses	39	9 (23,1)	92	8 (8,7)			3,15 (1,11-8,91)	0,0431			(TASSANEYYAKUL et al., 2016)
	CBZ	MPE	Han	2n = 80	3 (3,7)	2n = 104	13 (12,6)	2n = 144	12 (8,3)		0,037	0,189		(LI et al., 2013)
A, B e DRB1	LEV	RCA	Indianos	8		25								(RAMANUJAM et al., 2016)
C*01:02	CBZ	SJS/NET	Han	60	8 (13,3)	144	54 (37,5)			0,26 (0,1-0,6)	8,6x10 ⁻³			(HUNG et al., 2006)
	CBZ, OXC ou LTG	MPE	Chinês	2n = 72	5 (6,9)	2n = 746	14 (0,54)	2n = 1925	347 (18)	4,69 (0,9-61,7)	0,03	5,53(0,1-19,9)	0,019	(ZHAO et al., 2020)
C*03:04	LTG	SCAR	Coreano	18	1 (5,5)	29	11 (37,9)	485	62 (12,7)	0,09 (0,01-0,83)	0,017	0,40 (0,05-3,07)	0,49	(KIM et al., 2017a)

(Continua)

(Continuação)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
C*08:01	CBZ	SSJ/NET	Han	55	42 (76,4)	177	38 (21,5)			11,82 (5,76-24,23)	7,36x10 ⁻¹⁴	(SHI et al., 2017)
		SSJ/NET	Han	60	56 (93,3)	144	20 (13,8)			86,8 (29,3-254,6)	7,8x10 ^{-27*}	(HUNG et al., 2006)
C*14:02	PHT	EMP	Mestiço mexicano	2n=4	3 (75)	2n=10	0	2n=450	26 (5,7)	0,0179*		(FRICKE-GALINDO et al., 2014)
		SSJ	Han	44	41 (93,2)	101	17 (16,8)	93	13 (14)			(CHUNG et al., 2004)
DQB1*04:01	LTG	SSJ/NET	Han	26	9 (34,6)	113	17 (15)			3 (1,1-7,8)	0,0281	(HUNG et al., 2010)
		EMP	Tailandeses	39	7 (17,9)	92	3 (3,26)			6,49 (1,6-26,6)	0,0077	(TASSANEYAKUL et al., 2016)
DRB1*01:01	CBZ	EMP	Japoneses	2n=16		2n=16				0,01		(ITO et al., 2015)
		SSJ/NET	Han	54	4 (7,42)	176	1 (0,57)			14 (1,53-128,1)	0,013	(SHI et al., 2017)
DRB1*03:01	CBZ	MPE	Han	2n=80	3 (3,7)	2n=104	14 (13,5)	2n=144	8 (5,5)	0,024	0,75	(LI et al., 2013)
		EMP	Coreano	40	7 (17,5)	70	1 (1,4)	485	31 (6,4)	14,64 (1,73-123,9)	0,003	(MOON et al., 2016)
DRB1*04:05	LTG	SJS/NET	Han	60	1 (1,6)	144	25 (17,4)			0,08 (0,01-0,05)	0,03	(HUNG et al., 2006)
		EMP	Japoneses	2n=16		2n=16				0,01		(ITO et al., 2015)

(Continua)

HLA	MAC	RCA	Etnia	Casos		Tolerante		Controle normal		Caso/ tolerante		Referência
				n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
DRB1* 06:09	CBZ, OXC ou LTG	MPE	Chinês	2n= 72	16 (22,2)	2n= 746	12 (1,6)	2n= 1156	14 (1,2)	18,9 (3,15-60,6)	<0,001	21,7 (3,7-211,7) <0,001 (ZHAO et al., 2020)
DRB1* 07:01	CBZ	SSJ/NET	Norte-indiano	5	3 (60)	70	12 (17,1)			7,25 (1,09-48,18)		(IHTISHAM et al., 2019)
DRB1* 12:02	CBZ	SSJ/NET	Han	44	33 (75)	101	12 (11,9)	93	18 (19,4)			(CHUNG et al., 2004)
		SSJ/NET	Han	60	41 (68,3)	144	23 (15,9)			11,4 (5,6-22,9)	2,3x10 ⁻¹¹	(HUNG et al., 2006)
		SSJ/NET	Han	54	29 (53,7)	176	45 (25,57)			3,38 (1,79-6,36)	1,08x 10 ⁻⁴	(SHI et al., 2017)
DRB1* 14:05	CBZ	MPE	Han	2n= 80	7 (8,7)	2n= 104	0	2n= 144	4 (2,7)		0,003	(LI et al., 2013)
DRB1* 16:02	PHT	SSJ/NET	Han	26	7 (26,9)	113	9 (8)			4,3 (1,4-12,8)	0,0128*	(HUNG et al., 2010)

Legendas: Aromático – MAC com anel aromático; CBZ – carbamazepina; DRESS – reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; EMP – exantema maculopapular; LEV- Levetiracetam; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticrise; PB – fenobarbital; PHT - fenitoína; OXC – Oxcarbazepina; SSJ/NET – espectro síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica; RCA – qualquer RCA; RCAG – reação cutânea adversa grave.* demarcam valores de p corrigidos.

APÊNDICE 2 – Cartazes informativos confeccionados para a divulgação do estudo.

**SEU PACIENTE APRESENTOU RASH
(REAÇÃO CUTÂNEA ADVERSA) DEVIDO
A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS?**



PROJETO ACEITO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL.

**ENTRAR EM CONTATO: TALLULAH
(DOUTORADO UFPR).**

Tallulah CRM-PR 28288
Neurologia e Neurofisiologia clínica |
WHATSAPP – 41-9 6

**PERGUNTE A SEU PACIENTE SE ELE JÁ APRESENTOU
REAÇÃO CUTÂNEA ADVERSA A FÁRMACOS
ANTIEPILÉPTICOS.**



PROJETO ACEITO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL.

**ENTRAR EM CONTATO: TALLULAH
(DOUTORADO UFPR).**

Tallulah CRM-PR 28288
Neurologia e Neurofisiologia clínica
WHATSAPP – 41-9 6

REMEMBER REMEMBER...

**PERGUNTE A SEU PACIENTE SE ELE JÁ
APRESENTOU REAÇÃO CUTÂNEA ADVERSA A
FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS.**



PROJETO ACEITO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL.

**ENTRAR EM CONTATO: TALLULAH
(DOUTORADO UFPR).**

Tallulah CRM-PR 28288
Neurologia e Neurofisiologia clínica
WHATSAPP – 41-9 6

**PERGUNTE A SEU PACIENTE SE ELE JÁ
APRESENTOU REAÇÃO CUTÂNEA
ADVERSA A FÁRMACOS
ANTIEPILÉPTICOS.**



PROJETO ACEITO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL.

**ENTRAR EM CONTATO: TALLULAH
(DOUTORADO UFPR).**

Tallulah CRM-PR 28288
Neurologia e Neurofisiologia clínica
WHATSAPP – 41-9 6

APÊNDICE 3 – Código base em linguagem R para análise da correlação entre alelo de HLA, RCA e fármaco envolvido

frequenciageral.R

Tallulah Spina Tensini

2021-02-23

```
RCA_por_ASM_PH <- function(HLA = character(), farmaco = character(),
rash = character()){
  library(readxl)
  library(dplyr)
  library(stringr)
  base <- read_xlsx("D:/Tallulah/Documents/Medicina/Arquivos do Doutorado/Matrix/HLA2niveisP.xlsx")
  gene <- names(base[2:12])
  MAC <- names(base[15:25])

  n <- which(gene == HLA) ## descobre a coluna do HLA escolhido
  x <- which(MAC == farmaco) ## descobre a coluna do MAC escolhido

  HLA_dest_a_analise <- data.frame(base[,1], base[,1+n], base[,14+x],
base[,14], base[,13])
  ## faz uma nova DF apenas com ID, HLA e MAC e tipo de rash
  HLA_com_uso_MAC <- subset(HLA_dest_a_analise, HLA_dest_a_analise[,3]
] != "Não") ## exclui pacientes que não usaram aquele MAC

  total_Sim <- length(which(HLA_com_uso_MAC[,3]=="Sim")) ## retorna
o total de "sim" para aquela classe de HLA, excluindo NA (pacientes
com 2 alelos de mesmo grupo P ou alelo ausente)
  total_rash <- length(which(HLA_com_uso_MAC[,5]== farmaco & HLA_com
_uso_MAC[,4] == rash)) ## retorna o total de determinada RCA para aq
uele classe de HLA e aquele MAC

  names(HLA_com_uso_MAC) <- c("ID", "MHC", "MAC", "RCA", "ASM index"
) ##unifica os nomes das colunas, para ser o mesmo independente do H
LA ou MAC

  por_HLA <- split(HLA_com_uso_MAC, HLA_com_uso_MAC$MHC) ## divide
em várias DF, por HLA
  genes_distintos <- names(por_HLA) ## descobre nomes dos genes dist
intos aquele HLA

  HLA_Sim <- lapply(por_HLA, function(x){length(which(x[,3] == "Sim"
))}) ## criando cada pedaço da minha tabela de contingencia, aqui
tem o alelo e usou a MAC
  HLA_Rash <- lapply(por_HLA, function(x){length(which(x[,5] == farm
aco & x[,4]== rash))}) ## tem o alelo e teve aquele RCA com aquela
MAC
  outro_HLA_Sim <- lapply(por_HLA, function(x){ ## não é o HLA e
usou a MAC
```

```

s <- length(which(x[,3] == "Sim"))
(total_Sim - 2*s)/2 ## não é o HLA e usou a MAC
})

outro_HLA_Rash <- lapply(por_HLA, function(x){
  r<- length(which(x[,5] == farmaco & x[,4]== rash))
  (total_rash - 2*r)/2 ## não é o HLA e fez rash com a MAC
})

final <- data.frame(genes_distintos) ## construindo nossa DF final
final$HLA <- HLA
final$HLA_Sim <- HLA_Sim
final$HLA_Rash <- HLA_Rash
final$outro_Sim <- outro_HLA_Sim
final$outro_Rash <- outro_HLA_Rash

## agora vou juntar colunas para fazer minhas tabelas de contingên
cia, uma a uma, por alelo:
tabelas <- lapply(final$genes_distintos, function(x){matrix(data =
c(final$HLA_Rash[[x]], final$outro_Rash[[x]], final$HLA_Sim[[x]], f
inal$outro_Sim[[x]]) , nrow = 2, ncol=2)})
Fisher <- lapply(tabelas, fisher.test) ## aqui tenho uma lista de
todos os resultados dos testes exatos de Fisher
y <- length(Fisher)

Fisher_p <- lapply(Fisher, function(x){x[[1]]})
Fisher_o <- lapply(Fisher, function(x){x[[3]][[1]]})
Fisher_int <- lapply(Fisher, function(x){x[[2]]})
Fisher_inta <- lapply(Fisher_int, function(x){x[[1]]})
Fisher_intb <- lapply(Fisher_int, function(x){x[[2]]})

final$p <- Fisher_p ## faz a coluna de p
final$ODDs <- Fisher_o ## faz a coluna de OR
final$IC_a <- Fisher_inta ##faz a coluna do primeiro número do IC
final$IC_b <- Fisher_intb ##faz a coluna do ultimo número do IC
final$RCA <- rash
final$ASM <- farmaco

## aqui vou fazer uma prova real de que analisei o número certo de
pacientes.
final$Rash <- total_rash/2 ## total de pacientes RCA+ analisados
final$Sim <- total_Sim/2 ## total de pacientes tolerantes
final$prova <- final$Rash + final$Sim
}

```

APÊNDICE 4 – Distribuição dos alelos HLA-A, B, C, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRB1, DRB3, DRB4 e DRB5 entre pacientes RCA+, RCA-, com epilepsia e controle.

HLA-A Alelo	RCA+ (N=107)		RCA- (N=98)		Epilepsia (N=191)		Controle (N=3965)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
01:01	14	13,08411	14	14,28571	28	14,65969	689	17,37705
01:02	0		0		0		13	0,327869
01:03	0		0		0		3	0,075662
02:01	42	39,25234	39	39,79592	79	41,36126	1733	43,70744
02:02	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241	41	1,034048
02:03	0		0		0		1	0,025221
02:04	2	1,869159	0		2	1,04712	28	0,706179
02:05	7	6,542056	3	3,061224	8	4,188482	83	2,093317
02:06	1	0,934579	0		0		13	0,327869
02:07	0		1	1,020408	1	0,52356	2	0,050441
02:09	0		0		0		1	0,025221
02:11	2	1,869159	2	2,040816	4	2,094241	43	1,084489
02:12	0		0		0		2	0,050441
02:17	0		0		0		7	0,176545
02:19	0		0		0		1	0,025221
02:20	0		1	1,020408	1	0,52356	6	0,151324
02:22	0		0		0		1	0,025221
02:30	0		0		0		1	0,025221
02:48	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
02:52	0		0		0		1	0,025221
02:66	0		0		0		2	0,050441
02:665	1	0,934579	0		1	0,52356	0	
03:01	23	21,49533	20	20,40816	40	20,94241	727	18,33544
03:02	2	1,869159	0		2	1,04712	31	0,781841
03:20	0		0		0		2	0,050441
03:63	0		0		0		1	0,025221
03:81	1	0,934579	0		1	0,52356	0	
11:01	6	5,607477	8	8,163265	13	6,806283	442	11,14754
11:12	0		0		0		1	0,025221
11:New	1	0,934579	0		0		0	
23:01	6	5,607477	14	14,28571	19	9,947644	303	7,641866
23:05	0		0		0		7	0,176545
23:17	0		2	2,040816	2	1,04712	7	0,176545
23:18	0		0		0		1	0,025221
24:02	14	13,08411	9	9,183673	21	10,99476	785	19,79823
24:03	0		0		0		50	1,261034
24:05	0		0		0		1	0,025221
24:20	0		0		0		2	0,050441
24:26	0		0		0		1	0,025221

(continua)

(continuação)

HLA-A Alelo	RCA+ (N=107)		RCA- (N=98)		Epilepsia (N=191)		Controle (N=3965)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
25:01	3	2,803738	1	1,020408	3	1,570681	128	3,228247
26:01	8	7,476636	8	8,163265	13	6,806283	286	7,213115
26:03	0		0		0		1	0,025221
26:08	1	0,934579	0		1	0,52356	12	0,302648
26:09	0		0		0		1	0,025221
26:17	0		0		0		1	0,025221
29:01	0		0		0		26	0,655738
29:02	6	5,607477	8	8,163265	13	6,806283	282	7,112232
30:01	6	5,607477	5	5,102041	10	5,235602	135	3,404792
30:02	3	2,803738	3	3,061224	5	2,617801	149	3,757881
30:04	0		0		0		15	0,37831
31:01	22	20,56075	16	16,32653	36	18,84817	350	8,827238
31:13	0		0		0		1	0,025221
31:15	0		0		0		7	0,176545
32:01	8	7,476636	6	6,122449	13	6,806283	290	7,313997
33:01	2	1,869159	7	7,142857	8	4,188482	120	3,026482
33:03	1	0,934579	1	1,020408	2	1,04712	55	1,387137
34:02	2	1,869159	1	1,020408	3	1,570681	27	0,680958
36:01	0		1	1,020408	1	0,52356	17	0,428752
66:01	1	0,934579	2	2,040816	3	1,570681	41	1,034048
66:02	0		1	1,020408	1	0,52356	5	0,126103
68:01	8	7,476636	6	6,122449	13	6,806283	326	8,221942
68:02	5	4,672897	2	2,040816	6	3,141361	117	2,95082
68:05	0		1	1,020408	1	0,52356	2	0,050441
68:17	0		0		0		2	0,050441
68:21	0		0		0		1	0,025221
68:23	0		0		0		1	0,025221
69:01	0		1	1,020408	1	0,52356	8	0,201765
74:01	4	3,738318	2	2,040816	6	3,141361	46	1,160151
74:03	2	1,869159	0		1	0,52356	1	0,025221
80:01	0		0		0		7	0,176545

HLA-B Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
07:02	17	15,88785	12	12,2449	28	14,65969	510	12,86255
07:05	0		0		0		31	0,781841
07:06	2	1,869159	1	1,020408	2	1,04712	8	0,201765
07:15	0		0		0		1	0,025221
07:20	0		0		0		1	0,025221
08:01	10	9,345794	8	8,163265	17	8,900524	364	9,180328
13:01	0		0		0		1	0,025221
13:02	6	5,607477	6	6,122449	12	6,282723	125	3,152585
14:01	1	0,934579	2	2,040816	3	1,570681	71	1,790668
14:02	9	8,411215	10	10,20408	17	8,900524	292	7,364439
14:03	0		0		0		1	0,025221
15:01	2	1,869159	5	5,102041	7	3,664921	281	7,087011
15:03	4	3,738318	1	1,020408	4	2,094241	86	2,168979
15:04	1	0,934579	2	2,040816	3	1,570681	75	1,891551
15:05	0		0		0		2	0,050441
15:07	1	0,934579	0		1	0,52356	3	0,075662
15:08	1	0,934579	0		1	0,52356	9	0,226986
15:09	0		0		0		5	0,126103
15:10	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241	37	0,933165
15:11	0		0		0		2	0,050441
15:15	0		1	1,020408	1	0,52356	4	0,100883
15:16	0		2	2,040816	2	1,04712	15	0,37831
15:17	1	0,934579	1	1,020408	2	1,04712	48	1,210593
15:18	0		1	1,020408	1	0,52356	18	0,453972
15:20	4	3,738318	0		4	2,094241	20	0,504414
15:22	0		0		0		2	0,050441
15:24	0		0		0		2	0,050441
15:29	0		0		0		1	0,025221
15:39	0		0		0		1	0,025221
15:47	1	0,934579	0		1	0,52356	0	
18:01	8	7,476636	7	7,142857	12	6,282723	433	10,92055
18:03	1	0,934579	0		1	0,52356	14	0,35309
18:04	0		0		0		2	0,050441
18:05	0		0		0		7	0,176545
27:02	1	0,934579	0		1	0,52356	20	0,504414
27:03	0		0		0		4	0,100883
27:04	0		0		0		1	0,025221
27:05	4	3,738318	2	2,040816	6	3,141361	171	4,312736
27:07	0		0		0		6	0,151324
27:08	0		0		0		1	0,025221
27:13	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
35:01	8	7,476636	14	14,28571	20	10,4712	446	11,24842

(continua)

(continuação)

HLA-B Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
35:02	7	6,542056	1	1,020408	7	3,664921	123	3,102144
35:03	3	2,803738	2	2,040816	4	2,094241	210	5,296343
35:04	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241	48	1,210593
35:05	2	1,869159	1	1,020408	3	1,570681	49	1,235813
35:06	0		0		0		1	0,025221
35:08	2	1,869159	2	2,040816	4	2,094241	85	2,143758
35:10	0		0		0		2	0,050441
35:11	0		0		0		5	0,126103
35:20	2	1,869159	0		2	1,04712	18	0,453972
35:32	0		0		0		1	0,025221
35:95	0		0		0		1	0,025221
37:01	2	1,869159	1	1,020408	3	1,570681	85	2,143758
37:04	0		0		0		4	0,100883
38:01	5	4,672897	4	4,081633	8	4,188482	188	4,741488
38:05	0		0		0		1	0,025221
39:01	2	1,869159	1	1,020408	3	1,570681	108	2,723834
39:02	0		0		0		2	0,050441
39:03	1	0,934579	1	1,020408	1	0,52356	40	1,008827
39:05	2	1,869159	1	1,020408	3	1,570681	42	1,059269
39:06	0		3	3,061224	3	1,570681	39	0,983607
39:09	0		1	1,020408	1	0,52356	23	0,580076
39:10	1	0,934579	0		1	0,52356	5	0,126103
39:12	0		0		0		1	0,025221
39:13	3	2,803738	2	2,040816	5	2,617801	19	0,479193
39:14	0		0		0		1	0,025221
39:24	0		0		0		5	0,126103
39:37	0		0		0		2	0,050441
40:01	4	3,738318	3	3,061224	7	3,664921	158	3,984868
40:02	4	3,738318	2	2,040816	5	2,617801	157	3,959647
40:03	0		1	1,020408	1	0,52356	1	0,025221
40:04	1	0,934579	2	2,040816	3	1,570681	62	1,563682
40:06	0		0		0		9	0,226986
40:09	0		0		0		1	0,025221
40:11	0		0		0		1	0,025221
40:12	0		0		0		1	0,025221
40:16	0		0		0		3	0,075662
40:17	0		0		0		1	0,025221
41:01	0		6	6,122449	6	3,141361	51	1,286255
41:02	0		2	2,040816	2	1,04712	31	0,781841
42:01	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241	52	1,311475
42:02	0		0		0		9	0,226986
44:02	11	10,28037	6	6,122449	17	8,900524	380	9,583859

(continua)

(continuação)

HLA-B Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
44:03	12	11,21495	15	15,30612	22	11,51832	399	10,06305
44:03/44:459	1	0,934579	0		1	0,52356	0	
44:04	0		0		0		1	0,025221
44:05	0		2	2,040816	2	1,04712	26	0,655738
44:27	0		1	1,020408	1	0,52356	14	0,35309
45:01	2	1,869159	6	6,122449	8	4,188482	100	2,522068
46:01	0		0		0		3	0,075662
47:01	0		0		0		18	0,453972
48:01	0		1	1,020408	1	0,52356	4	0,100883
48:02	3	2,803738	4	4,081633	7	3,664921	31	0,781841
48:03	1	0,934579	0		1	0,52356	3	0,075662
49:01	4	3,738318	1	1,020408	5	2,617801	201	5,069357
50:01	5	4,672897	3	3,061224	6	3,141361	131	3,303909
50:02	2	1,869159	1	1,020408	2	1,04712	29	0,7314
51:01	21	19,62617	15	15,30612	35	18,32461	850	21,43758
51:02	0		0		0		1	0,025221
51:03	0		0		0		1	0,025221
51:04	0		0		0		8	0,201765
51:05	0		1	1,020408	1	0,52356	4	0,100883
51:07	1	0,934579	1	1,020408	1	0,52356	7	0,176545
51:08	0		0		0		14	0,35309
51:193	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
51:193/51:42	1	0,934579	0		1	0,52356	0	
51:32	0		0		0		6	0,151324
52:01	4	3,738318	3	3,061224	6	3,141361	150	3,783102
52:02	0		0		0		1	0,025221
52:11	0		0		0		1	0,025221
52:21	0		0		0		1	0,025221
53:01	6	5,607477	2	2,040816	7	3,664921	118	2,97604
53:04	0		0		0		1	0,025221
54:01	0		0		0		7	0,176545
55:01	1	0,934579	1	1,020408	2	1,04712	83	2,093317
55:02	0		0		0		3	0,075662
56:01	2	1,869159	0		2	1,04712	32	0,807062
57:01	5	4,672897	2	2,040816	7	3,664921	137	3,455233
57:02	0		0		0		6	0,151324
57:03	1	0,934579	2	2,040816	3	1,570681	26	0,655738
58:01	1	0,934579	4	4,081633	5	2,617801	116	2,925599
58:02	0		0		0		29	0,7314
67:01	0		0		0		1	0,025221
73:01	0		0		0		6	0,151324
78:01	0		0		0		2	0,050441
81:01	0		0		0		14	0,35309

HLA-C Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
01:02	6	5,607477	6	6,122449	12	6,282723	247	6,229508
01:22	0		0		0		1	0,025221
01:32	0		0		0		1	0,025221
02:02	11	10,28037	11	11,22449	21	10,99476	359	9,054224
02:10	5	4,672897	2	2,040816	6	3,141361	76	1,916772
03:02	0		2	2,040816	2	1,04712	30	0,75662
03:03	6	5,607477	5	5,102041	11	5,759162	355	8,953342
03:04	10	9,345794	11	11,22449	21	10,99476	396	9,98739
03:38	0		0		0		1	0,025221
04:01	36	33,64486	30	30,61224	60	31,41361	1201	30,29004
04:03	0		0		0		1	0,025221
05:01	13	12,14953	7	7,142857	19	9,947644	474	11,9546
05:08	0		0		0		1	0,025221
05:09	0		0		0		3	0,075662
05:11	0		0		0		1	0,025221
05:37	0		0		0		1	0,025221
06:02	20	18,69159	14	14,28571	31	16,23037	568	14,32535
06:07	0		0		0		1	0,025221
07:01	17	15,88785	12	12,2449	27	14,13613	860	21,68979
07:02	21	19,62617	21	21,42857	40	20,94241	705	17,78058
07:04	0		3	3,061224	3	1,570681	86	2,168979
07:05	0		0		0		2	0,050441
07:07	0		0		0		5	0,126103
07:17	0		0		0		1	0,025221
07:18	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241	27	0,680958
07:27	0		0		0		3	0,075662
07:93	0		0		0		1	0,025221
08:01	1	0,934579	1	1,020408	2	1,04712	12	0,302648
08:02	9	8,411215	11	11,22449	18	9,424084	349	8,802018
08:03	0		0		0		3	0,075662
08:04	0		0		0		5	0,126103
12:02	1	0,934579	3	3,061224	3	1,570681	75	1,891551
12:03	11	10,28037	8	8,163265	17	8,900524	498	12,5599
12:04	0		0		0		1	0,025221
12:05	0		0		0		1	0,025221
12:12	0		0		0		2	0,050441
14:02	5	4,672897	3	3,061224	6	3,141361	230	5,800757
14:03	0		0		0		14	0,35309
15:02	10	9,345794	7	7,142857	17	8,900524	363	9,155107
15:03	0		0		0		5	0,126103
15:04	0		0		0		14	0,35309
15:05	3	2,803738	1	1,020408	3	1,570681	55	1,387137

(continua)

(continuação)

HLA-C Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
15:06	0		0		0		2	0,050441
15:08	1	0,934579	0		1	0,52356	2	0,050441
15:09	0		0		0		1	0,025221
15:13	0		0		0		24	0,605296
15:24	0		0		0		1	0,025221
15:41	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
16:01	10	9,345794	8	8,163265	15	7,853403	313	7,894073
16:02	3	2,803738	2	2,040816	5	2,617801	58	1,462799
16:04	2	1,869159	0		2	1,04712	13	0,327869
17:01	1	0,934579	9	9,183673	10	5,235602	122	3,076923
17:03	0		2	2,040816	2	1,04712	11	0,277427
17:New	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
18:01	0		0		0		17	0,428752
18:02	0		2	2,040816	2	1,04712	5	0,126103

HLA-DQB1 Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
02:01	17	15,88785	9	9,183673	22	11,51832	705	17,78058
02:02	21	19,62617	20	20,40816	36	18,84817	753	18,99117
03:01	38	35,51402	34	34,69388	72	37,69634	1365	34,42623
03:02	25	23,36449	18	18,36735	41	21,46597	714	18,00757
03:03	5	4,672897	6	6,122449	9	4,712042	238	6,002522
03:04	1	0,934579	0		1	0,52356	20	0,504414
03:05	0		0		0		5	0,126103
03:09	0		0		0		1	0,025221
03:12	0		0		0		1	0,025221
03:19	4	3,738318	4	4,081633	7	3,664921	78	1,967213
04:01	0		0		0		9	0,226986
04:02	19	17,75701	21	21,42857	35	18,32461	467	11,77806
05:01	26	24,29907	23	23,46939	46	24,08377	881	22,21942
05:02	3	2,803738	5	5,102041	7	3,664921	264	6,65826
05:03	7	6,542056	4	4,081633	10	5,235602	289	7,288777
05:04	0		0		0		8	0,201765
05:160	1	0,934579	0		1	0,52356	0	
06:01	2	1,869159	4	4,081633	5	2,617801	87	2,194199
06:02	16	14,95327	20	20,40816	35	18,32461	693	17,47793
06:03	12	11,21495	10	10,20408	21	10,99476	577	14,55233
06:04	8	7,476636	5	5,102041	13	6,806283	231	5,825977
06:05	0		0		0		1	0,025221
06:08	0		0		0		1	0,025221
06:09	2	1,869159	3	3,061224	5	2,617801	85	2,143758
06:11	0		0		0		2	0,050441

HLA-DRB1 Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
01:01	13	12,14953	8	8,163265	18	9,424084	471	11,87894
01:02	7	6,542056	9	9,183673	16	8,376963	236	5,952081
01:03	2	1,869159	3	3,061224	5	2,617801	46	1,160151
03:01	17	15,88785	9	9,183673	22	11,51832	654	16,49433
03:01/03:147	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
03:02	3	2,803738	3	3,061224	6	3,141361	51	1,286255
03:15	0		0		0		2	0,050441
04:01	4	3,738318	4	4,081633	8	4,188482	186	4,691047
04:02	6	5,607477	4	4,081633	10	5,235602	133	3,354351
04:03	4	3,738318	1	1,020408	5	2,617801	95	2,395965
04:04	7	6,542056	6	6,122449	13	6,806283	176	4,43884
04:05	4	3,738318	4	4,081633	6	3,141361	146	3,682219
04:06	1	0,934579	1	1,020408	1	0,52356	17	0,428752
04:07	3	2,803738	0		3	1,570681	69	1,740227
04:08	0		4	4,081633	4	2,094241	28	0,706179
04:09	0		0		0		1	0,025221
04:11	3	2,803738	4	4,081633	7	3,664921	128	3,228247
04:88	0		0		0		1	0,025221
07:01	24	22,42991	22	22,44898	40	20,94241	885	22,3203
08:01	6	5,607477	9	9,183673	13	6,806283	191	4,81715
08:02	5	4,672897	6	6,122449	9	4,712042	107	2,698613
08:03	4	3,738318	0		4	2,094241	29	0,7314
08:04	2	1,869159	2	2,040816	3	1,570681	66	1,664565
08:06	0		0		0		4	0,100883
08:07	4	3,738318	1	1,020408	5	2,617801	69	1,740227
09:01	2	1,869159	3	3,061224	4	2,094241	120	3,026482
10:01	1	0,934579	1	1,020408	2	1,04712	132	3,32913
11:01	16	14,95327	13	13,26531	29	15,18325	548	13,82093
11:02	4	3,738318	2	2,040816	5	2,617801	76	1,916772
11:03	1	0,934579	0		1	0,52356	57	1,437579
11:04	5	4,672897	6	6,122449	11	5,759162	329	8,297604
11:10	0		0		0		1	0,025221
11:17	0		0		0		1	0,025221
11:36	0		0		0		1	0,025221
12:01	2	1,869159	3	3,061224	5	2,617801	106	2,673392
12:04	0		0		0		1	0,025221
12:10	0		0		0		1	0,025221
13:01	12	11,21495	10	10,20408	21	10,99476	581	14,65322
13:02	11	10,28037	11	11,22449	22	11,51832	325	8,196721
13:03	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241	84	2,118537
13:04	0		0		0		6	0,151324
13:05	0		1	1,020408	1	0,52356	7	0,176545
13:08	0		0		0		1	0,025221

(continua)

(continuação)

HLA-DRB1 Alelo	RCA+		RCA-		Epilepsia		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)	n = 3965	(%)
13:14	0		0		0		1	0,025221
13:15	0		0		0		1	0,025221
13:16	0		0		0		1	0,025221
13:17	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
13:56	0		0		0		2	0,050441
13:76	0		0		0		1	0,025221
13:80	0		0		0		1	0,025221
14:01	1	0,934579	0		1	0,52356	160	4,035309
14:02	4	3,738318	3	3,061224	7	3,664921	82	2,068096
14:03	0		0		0		2	0,050441
14:04	0		0		0		3	0,075662
14:05	0		0		0		5	0,126103
14:06	1	0,934579	0		1	0,52356	14	0,35309
14:13	0		1	1,020408	1	0,52356	0	
14:17	0		0		0		1	0,025221
14:21	0		0		0		2	0,050441
14:54	6	5,607477	5	5,102041	10	5,235602	126	3,177806
15:01	10	9,345794	14	14,28571	23	12,04188	574	14,47667
15:02	2	1,869159	4	4,081633	5	2,617801	76	1,916772
15:03	5	4,672897	4	4,081633	9	4,712042	117	2,95082
16:01	2	1,869159	4	4,081633	6	3,141361	212	5,346784
16:02	6	5,607477	1	1,020408	6	3,141361	131	3,303909
16:22	0		0		0		1	0,025221

HLA-DPA1 Alelo	RCA+		RCA-		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)
01:03	99	92,52336	93	94,89796	180	94,24084
01:04	0		3	3,061224	3	1,570681
02:01	39	36,44860	41	41,83673	74	38,74346
02:02	15	14,01869	6	6,122449	18	9,424084
02:03	0		1	1,020408	1	0,52356
02:06	2	1,86916	0		2	1,04712
02:07	2	1,86916	0		1	0,52356
02:12	2	1,86916	0		2	1,04712
03:01	5	4,67290	3	3,061224	8	4,188482

HLA-DPB1 Alelo	RCA+		RCA-		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)
01:01	13	12,14953	15	15,30612	27	14,13613
02:01	37	34,57944	26	26,53061	60	31,41361
02:02	1	0,934579	1	1,020408	1	0,52356
03:01	17	15,88785	18	18,36735	35	18,32461
04:01	40	37,38318	58	59,18367	93	48,6911
04:02	24	22,42991	20	20,40816	43	22,51309
05:01	8	7,476636	5	5,102041	11	5,759162
06:01	2	1,869159	0		2	1,04712
06:04	1	0,934579	0		0	
09:01	1	0,934579	1	1,020408	1	0,52356
10:01	2	1,869159	3	3,061224	5	2,617801
104:01	5	4,672897	6	6,122449	9	4,712042
105:01	5	4,672897	3	3,061224	8	4,188482
11:01	4	3,738318	3	3,061224	6	3,141361
126:01	1	0,934579	0		0	
13:01	9	8,411215	3	3,061224	11	5,759162
14:01	8	7,476636	11	11,22449	18	9,424084
15:01	1	0,934579	3	3,061224	4	2,094241
16:01	2	1,869159	1	1,020408	3	1,570681
17:01	7	6,542056	8	8,163265	15	7,853403
18:01	0		1	1,020408	1	0,52356
19:01	1	0,934579	0		1	0,52356
23:01	1	0,934579	0		0	
27:01	3	2,803738	0		2	1,04712
34:01	1	0,934579	0		1	0,52356
63:01	0		1	1,020408	1	0,52356
85:01	2	1,869159	0		2	1,04712

HLA-DQA1 Alelo	RCA+		RCA-		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)
01:01	22	20,56075	18	18,36735	37	19,37173
01:02	30	28,03738	33	33,67347	62	32,46073
01:03	13	12,14953	14	14,28571	26	13,61257
01:04	6	5,607477	4	4,081633	9	4,712042
01:05	2	1,869159	2	2,040816	4	2,094241
01:10	1	0,934579	0		1	0,52356
02:01	24	22,42991	22	22,44898	40	20,94241
03:01	24	22,42991	14	14,28571	37	19,37173
03:02	2	1,869159	3	3,061224	4	2,094241
03:03	7	6,542056	15	15,30612	19	9,947644
04:01	19	17,75701	17	17,34694	31	16,23037
04:02	0		1	1,020408	1	0,52356
05:01	17	15,88785	9	9,183673	22	11,51832
05:03	5	4,672897	6	6,122449	11	5,759162
05:05	30	28,03738	24	24,4898	53	27,74869
06:01	4	3,738318	0		4	2,094241

HLA-DRB3 Alelo	RCA+		RCA-		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)
01:01	21	19,62617	17	17,34694	36	18,84817
01:62	2	1,869159	3	3,061224	5	2,617801
01:74	0		1	1,020408	1	0,52356
01:New	0		1	1,020408	1	0,52356
02:02	42	39,25234	32	32,65306	69	36,12565
02:24	1	0,934579	0		1	0,52356
03:01	13	12,14953	13	13,26531	26	13,61257

HLA-DRB4 Alelo	RCA+		RCA-		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)
01:01	12	11,21495	11	11,22449	19	9,947644
01:03	39	36,4486	41	41,83673	76	39,79058

HLA-DRB5 Alelo	RCA+		RCA-		Controle	
	n = 107	(%)	n = 98	(%)	n = 191	(%)
01:01	15	14,01869	18	18,36735	32	16,75393
01:02	2	1,869159	4	4,081633	5	2,617801
02:02	8	7,476636	5	5,102041	13	6,806283

Número de alelos distintos encontrados entre sujeitos RCA+, RCA- e controles, para cada gene de HLA.

Classe Gene	HLA - I			HLA - II									Total
	A	B	C	DPA1	DPB1	DQA1	DQB1	DRB1	DRB3	DRB4	DRB5		
RCA+	31	56	23	7	23	15	17	38	5	2	3	220	
RCA-	31	58	27	6	19	14	15	38	6	2	3	219	
Soma RCA+ e RCA-	39	70	29	9	26	16	17	43	7	2	3	261	
Controle	67	123	55	-	-	-	25	64	-	-	-	334	
Soma Controle e RCA+	70	127	56	-	-	-	25	66	-	-	-	344	
Soma Controle e RCA-	70	127	56				25	66				344	

Em negrito destacam-se os genes testados pelo REDOME (controle).

APÊNDICE 5 – Associações alélicas individuais com $p < 0,01$.

Tabela 14 – Alelos associados a RCA, por MAC, com $p < 0,01$ – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes à mesma MAC e entre pacientes RCA+ e controle.

MAC	HLA	alelo	RCA	RCA+/tolerante			RCA+		Controle			RCA+/ controle Odds Ratio (95% IC)	p
				Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)		
CBZ	A	02:05	qualquer	3,6 (0,6-24)	[0,12]	105	3 (3)	52	5 (10)	3965	83 (2)	4,97 (1,5-12,9)	0,005
CBZ	A	31:01	qualquer	2,2 (0,92-5,4)	[0,06]	105	16 (15)	52	15 (28,8)	3965	350 (9)	4,2 (2,1-7,9)	<0,00001
CBZ	DPA1	02:02	qualquer	4,16 (1,39-13,43)	0,003	105	7 (7)	52	12 (23)				
CBZ	DPB1	04:01	qualquer	0,38 (0,18-0,8)	0,006	105	61 (58)	52	18 (35)				
CBZ	DRB1	04:04	qualquer	2,5 (0,7-9,7)	[0,09]	105	6 (6)	52	7 (13,4)	3965	176 (4)	3,3 (1,25-7,6)	0,0019
PB	B	15:47	qualquer	Inf (0,18-∞)	[0,12]	101	0	14	1 (7)	3965	0	Inf (7,5-∞)	0,004
PB	C	02:10	qualquer	25,67 (1,9-1429,8)	0,005	101	1 (0,9)	14	3 (21)	3965	76 (2)	13,9 (2,44-54,1)	0,0023
PB	DPA1	03:01	qualquer	25,67 (1,9-1429,8)	0,005	101	1 (0,9)	14	3 (21)				
PB	DPB1	105:01	qualquer	25,67 (1,9-1429,8)	0,005	101	1 (0,9)	14	3 (21)				
PHT	A	02:665	qualquer	Inf (0,09-∞)	[0,2]	73	0	20	1 (5)	3965	0	Inf (5 - ∞)	0,005
PHT	A	31:01	qualquer	1,9 (0,5-6,8)	[0,2]	73	13 (18)	20	6 (30)	3965	350 (9)	4,4 (1,38-12,3)	0,0009
PHT	B	35:20	qualquer	Inf (0,7-∞)	[0,04]		0	20	2 (10)	3965	18 (0,4)	24,2 (2,5-114,3)	0,004
PHT	B	39:13	qualquer	7,7 (0,38-476,6)	[0,1]	73	1 (1)	20	2 (10)	3965	19 (0,5)	22,9 (2,42-107,6)	0,005
PHT	DQB1	05:160	qualquer	Inf (0,09-∞)	[0,2]	73	0	20	1 (5)	3965	0	Inf (5,1-∞)	0,005
PHT	DRB1	04:02	qualquer	17,22 (1,57-893)	0,007	73	1 (1,3)	20	4 (20)	3965	133 (3)	7,19 (1,7-22,7)	0,004
LTG	B	07:02	qualquer	3,2 (0,9-11,5)	[0,03]	63	8 (13)	25	8 (32)	3965	510 (13)	3,2 (1,2-7,8)	0,004
OXC	B	53:01	qualquer	47,9 (1,39-∞)	0,014	33	0	5	2 (40)	3965	118 (3)	21,6 (1,79-191,2)	0,008
C3POL	A	02:05	qualquer	2,2 (0,5-13,7)	[0,3]	98	3 (3)	106	7 (7)	3965	83 (2)	3,3 (1,25-7,4)	0,002
C3POL	A	31:01	qualquer	1,3 (0,6-2,9)	[0,5]	98	16 (16)	106	22 (21)	3965	350 (9)	2,7 (1,6-4,4)	0,00002
C3POL	A	74:03	qualquer	Inf (0,17-∞)	[0,5]	98	0	106	2 (2)	3965	1 (0,02)	75,76 (3,9-4332,9)	0,002

(continua)

(continuação)

MAC	HLA	alelo	RCA	RCA+/tolerante			RCA+		Controle		RCA+/ controle		
				Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% IC)	(p)
C3POL	B	15:20	qualquer	Inf (0,6-∞)	[0,12]	98	0	106	4 (4)	3965	20 (0,5)	7,7(1,9-23,6)	0,003
C3POL	C	17:01	qualquer	0,095 (0,002-0,7)	0,008	98	9 (9)	106	1 (0,9)	3965	122 (3)	0,3 (0,007-1,7)	[0,37]
C3POL	DPB1	04:01	qualquer	0,42 (0,23-0,76)	0,002	98	58 (59)	106	40 (38)	3965	83 (2)	5,6 (1,9-13,6)	<0,0001
CBZ + OXC	A	02:05	qualquer	6,28 (1,07-65,9)	0,019	108	2 (1,8)	56	6 (11)	3965	350 (9)	3,8 (1,9-7)	<0,0001
CBZ + OXC	A	31:01	qualquer	2,1 (0,87-5)	[0,09]	104	16 (15)	56	15 (27)	3965	176 (4)	3 (1,15-6,9)	0,004
CBZ + OXC	DPA1	02:02	qualquer	5,08 (1,67-17,4)	0,0008	108	6 (5)	56	7 (12)	3965	46 (1,1)	13 (1,4-60,3)	0,014
CBZ + OXC	DRB1	04:04	qualquer	2,4 (0,65-9,2)	[0,09]	104	6 (6)	15	2 (13)	3965	0	Inf (6,8-∞)	0,004
PB + PRM	A	74:01	qualquer	5 (0,38-48,6)	[0,1]	102	3 (3)	15	1 (7)	3965	76 (2)	12,8 (2,26-48,65)	0,0028
PB+PRM	B	15:47	qualquer	Inf (0,17-∞)	[0,1]	102	0	15	3 (20)	3965	350 (8,8)	3,87 (1,67-8,7)	0,0002
PB + PRM	C	02:10	qualquer	24,36 (1,8-1350,6)	0,006	104	1 (0,9)	15	3 (20)	3965	0	Inf (9,2-∞)	0,0028
PB + PRM	DPA1	03:01	qualquer	24,36 (1,8-1350,6)	0,006	104	1 (0,9)	15	3 (20)	3965	46 (1,2)	18,86 (1,93-94,8)	0,0073
PB + PRM	DPB1	105:01	qualquer	24,36 (1,8-1350,6)	0,006	104	1 (0,9)	15	3 (20)	3965	727 (18,3)	3,82 (1,05-13,3)	0,009
CBZ	A	31:01	EMP	2 (0,71-5,7)	[0,12]	105	16 (15,2)	33	9 (29,3)	3965	133 (3,4)	8,63 (1,5-34)	0,0087
CBZ	DPA1	02:02	EMP	4,41 (1,26-15,8)	0,005	105	7 (6,6)	33	8 (24,2)	3965	0	Inf (8,7-∞)	0,0033
PB	B	15:47	EMP	∞ (0,23-∞)	[0,09]	101	0	11	1 (9)	3965	1 (0,02)	255 (3,15-16384)	0,008
PB	DPA1	01:03	EMP	0,07 (0-0,38)	0,003	101	97 (96)	11	7 (63,3)	3965	510 (13)	4,06 (1,2-12,4)	0,0004
PB	DRB1	01:03	EMP	7 (0,52-70,1)	[0,07]	101	3 (2,9)	11	2 (18,2)	3965	46 (1,2)	18,86 (1,93-94,8)	0,0073
PHT	A	03:01	EMP	4,71 (1,09-20,22)	0,009	73	11 (15)	13	6 (46,1)	3965	0	Inf (8,7-∞)	0,0033
PHT	DRB1	04:02	EMP	20,23 (1,47-1139)	0,01	73	1 (1,3)	13	3 (23,1)	3965	1 (0,02)	255 (3,15-16384)	0,008
PHT	DQB1	05:160	EMP	∞ (0,14-∞)	[0,15]	73	0	13	1 (7,7)	3965	510 (13)	4,06 (1,2-12,4)	0,0004
LTG	A	74:03	EMP	∞ (0,1-∞)	[0,2]	63	0	16	1 (6,25)	3965	1 (0,02)	255 (3,15-16384)	0,008
LTG	B	07:02	EMP	4 (0,94-16,9)	[0,02]	63	8 (13)	16	6 (37,5)	3965	510 (13)	4,06 (1,2-12,4)	0,0004

(continua)

(conclusão)

MAC	HLA alelo	RCA	RCA+/tolerante		Tolerante		RCA+		Controle		RCA+/ controle	
			Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% IC)	(p)
CBZ	A 03:81	DRESS	∞ (0,67- ∞)	0,03	105	0	4	1 (25)	3965	0	∞ (25,4- ∞)	0,001
CBZ	B 48:03	DRESS	∞ (0,67- ∞)	0,03	105	0	4	1 (25)	3965	3 (0,07)	414 (6,3-8191)	0,004
PB	B 55:01	DRESS	∞ (2,58- ∞)	0,009	101	0	1	1 (100)	3965	83 (2)	∞ (1,18- ∞)	0,021
PB	B 57:03	DRESS	∞ (0,84- ∞)	0,029	101	26 (25,7)	1	1 (100)	3965	26 (0,6)	∞ (3,74- ∞)	0,006
PB	DRB1 04:07	DRESS	∞ (2,58- ∞)	0,009	101	0	1	1 (100)	3965	69 (1,7)	∞ (1,42- ∞)	0,018
PHT	A 02:665	DRESS	∞ (0,47- ∞)	[0,05]	73	0	4	1 (25)	3965	0	∞ (3,74- ∞)	0,001
PHT	B 15:07	DRESS	∞ (0,47- ∞)	[0,05]	73	0	4	1 (25)	3965	3 (0,07)	414 (6,3-8191)	0,004
CBZ	B 35:02	SSJ	24,6 (1,81-1363)	0,005	105	1 (0,9)	15	3 (20)	3965	123 (3,1)	7,8 (1,39-29,4)	0,01
CBZ	DRB1 14:02	SSJ	8,22 (0,99-58,6)	[0,025]	105	3 (2,8)	15	3 (20)	3965	82 (2)	11,8 (2,1-44,9)	0,003

Legendas: C3POL - RCA por carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ – carbamazepina; CBZ + OXC – RCA por carbamazepina ou oxcarbazepina; Controle – população de doadores de medula óssea; DRESS – Reação a Droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; EMP – Exantema maculo papular; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticrise associada à RCA; PB – fenobarbital; PB + PRM – RCA por fenobarbital ou primidona; PHT - fenitoína; OXC – Oxcarbazepina, RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; SSJ – espectro síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica; Tolerantes – pacientes tolerantes ao dado MAC.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 15 – Alelos associados a RCA, com $p < 0,01$ – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes RCA- e entre pacientes RCA+ e controles.

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+	Tolerantes RCA-	RCA+ (qualquer)	Controles	RCA+/ controle
				Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% IC)
						N	HLA+ n(%)	(p)
CBZ	DPA1	02:02	qualquer	4,8 (1,45-18,6)	0,006	86	5 (5,8)	
CBZ	DPB1	04:01	qualquer	0,33 (0,15-0,71)	0,002	86	53 (61,6)	
PB	C	02:10	qualquer	17,5 (1,28-980)	0,014	69	1 (1,5)	
PB	DPA1	03:01	qualquer	Inf (2,22-∞)	0,004	69	0	
PB	DPB1	105:01	qualquer	Inf (2,22-∞)	0,004	69	0	
PHT	DRB1	04:02	qualquer	12,4 (1,12-649,4)	0,018	53	1 (1,9)	
CBZ	DPA1	02:02	EMP	5,1 (1,33-21,7)	0,007	86	5 (5,8)	
CBZ	DPB1	04:01	EMP	0,31 (0,12-0,78)	0,005	86	53 (61,2)	
PB	DPA1	01:03	EMP	0,056 (0,004-0,47)	0,0027	69	67 (97,1)	
CBZ	B	35:02	SSJ	20,1 (1,48-1118,9)	0,0099	86	1 (1,2)	
						3965	76 (1,9)	13,9 (2,44-54,11)
						3965	133 (3,4)	7,19 (1,72-22,71)
						3965	123 (3,1)	7,8 (1,39-29,4)

Legendas: CBZ – carbamazepina; Controle – população de doadores de medula óssea; EMP – Exantema maculo papular; MAC – Medicação anticrise associada à RCA; PB – fenobarbital; RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; SSJ – espectro síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica; Tolerantes RCA- – pacientes tolerantes ao dado MAC sem história de RCA.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 16 – Marcadores genéticos e alelos associados a tolerância a RCA, por MAC, com $p < 0,01$ - Comparações entre pacientes tolerantes e controles e a comparação do mesmo alelo entre tolerantes e RCA+.

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante/RCA+		qualquer RCA+		Tolerante		Controle		Tolerante/ controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)
CBZ	A	24:02	nenhuma	1,93 (0,6-6)	[0,2]	52	8 (15,4)	105	9 (8,6)	3965	785 (19,8)	0,38 (0,17-0,76)	0,004
CBZ	B	41:01	nenhuma	0 (0-1,68)	[0,18]	52	0	105	6 (5,7)	3965	51 (1,3)	4,6 (1,59-11,19)	0,0001
CBZ	C	17:01	nenhuma	0,24 (0,005-1,87)	[0,27]	52	1 (1,9)	105	8 (7,6)	3965	122 (3)	2,59 (1,06-5,48)	0,009
CBZ	DQB1	04:02	nenhuma	2,21 (0,29-1,98)	[0,58]	52	9 (17,3)	105	22 (20,9)	3965	467 (11,8)	1,98 (1,17-3,24)	0,004
CBZ	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-3)	[0,3]	52	0	105	4 (3,8)	3965	28 (0,7)	5,56 (1,39-16,33)	0,009
PB	A	24:02	nenhuma	2,21 (0,2-13,6)	[0,3]	14	2 (14,3)	101	7 (6,9)	3965	785 (19,8)	0,3 (0,12-0,65)	0,001
PB	A	31:01	nenhuma	0 (0,007-2,49)	[0,46]	14	1 (7,1)	101	19 (18,8)	3965	350 (8,8)	2,39 (1,35-4,03)	0,0006
PB	C	17:01	nenhuma	0 (0-4,39)	[0,59]	14	0	101	8 (7,9)	3965	122 (3)	2,7 (1,11-5,73)	0,006
PHT	A	23:01	nenhuma	0,57 (0,05-2,93)	[0,73]	20	2 (10)	73	12 (16,4)	3965	303 (7,6)	2,38 (1,15-4,52)	0,005
PHT	A	24:02	nenhuma	1,9 (0,16-14,5)	[0,61]	20	2 (10)	73	4 (5,5)	3965	785 (19,8)	0,23 (0,06-0,63)	0,001
PHT	A	31:01	nenhuma	1,96 (0,51-6,8)	[0,23]	20	6 (30)	73	13 (17,8)	3965	350 (8,8)	2,24 (1,12-4,17)	0,007
PHT	C	05:01	nenhuma	3,87 (0,26-56,7)	[0,2]	20	2 (10)	73	2 (2,7)	3965	474 (11,9)	0,2 (0,02-0,78)	0,009
LTG	A	31:01	nenhuma	0,16 (0,003-1,2)	[0,06]	25	1 (4)	63	13 (20,6)	3965	350 (8,8)	2,68 (1,32-5)	0,004
LTG	B	51:07	nenhuma	0 (0-13,5)	[1]	25	0	63	2 (3,2)	3965	7 (0,2)	18,5 (1,84-100)	0,008
OXC	A	02:48	nenhuma	0 (0-256,4)	[1]	5	0	33	1 (3)	3965	0	Inf (3,1- ∞)	0,008
OXC	B	44:03	nenhuma	0 (0-4,2)	[0,56]	5	0	33	8 (24,2)	3965	399 (10)	2,86 (1,11-6,59)	0,007
OXC	B	48:02	nenhuma	0 (0-18)	[1]	5	0	33	3 (9)	3965	31 (0,8)	12,66 (2,35-44,15)	0,003
OXC	DRB1	13:17	nenhuma	0 (0-256,4)	[1]	5	0	33	1 (3)	3965	0	Inf (3,1- ∞)	0,008
C3POL	B	41:01	nenhuma	0,07 (0-0,76)	0,01	106	0	3965	6 (6,1)	3965	51 (1,3)	5 (1,7-12,1)	<0,0001
C3POL	B	48:02	nenhuma	0,68 (0,09-4,17)	[0,71]	106	3 (2,8)	98	4 (4)	3965	31 (0,8)	5,4 (1,36-15,7)	0,009
C3POL	C	17:01	nenhuma	0,1 (0,002-0,71)	0,008	106	1 (0,9)	98	9 (9,2)	3965	122 (3)	3,18 (1,38-6,5)	0,0007
C3POL	DQB1	04:02	nenhuma	0,8 (0,38-1,69)	[0,52]	106	19 (17,9)	98	21 (21,4)	3965	467 (11,8)	2,04 (1,19-3,38)	0,003
C3POL	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-1,38)	[0,05]	106	0	98	4 (4)	3965	28 (0,7)	5,98 (1,49-17,58)	0,007

Legendas: CBZ – carbamazepina; Controle – população de doadores de medula óssea; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticonvulsiva associada à tolerância ou RCA; PB – fenobarbital; PHT - fenitoína; OXC – Oxcarbazepina, RCA+ - pacientes com história de RCA ao dado MAC; Tolerantes – pacientes tolerantes ao dado MAC (RCA+ e RCA-). Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 17 - Marcadores genéticos e alelos associados a tolerância a RCA, por MAC, com $p < 0,01$ - Comparações entre pacientes RCA- e controles e a comparação do mesmo alelo entre RCA- e RCA+.

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+			Qualquer RCA+		Tolerantes RCA-		Controles		Tolerante ao MAC/ controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
CBZ	A	33:01	nenhuma	0,2 (0,004-1,82)	[0,26]	52	1 (1,9)	86	7 (8,1)	3965	120 (3)	2,83 (1,08-6,3)	0,007	
CBZ	B	41:01	nenhuma	0 (0-1,37)	[0,08]	52	0	86	6 (5,7)	3965	51 (1,3)	5,7 (1,96-13,94)	<0,0001	
CBZ	C	17:01	nenhuma	0,19 (0,004-1,51)	[0,15]	52	1 (1,9)	86	8 (9,3)	3965	122 (3)	3,2 (1,3-6,9)	0,001	
CBZ	C	18:02	nenhuma	0 (0-8,81)	[0,53]	52	0	86	2 (1,9)	3965	5 (0,1)	18,8 (1,8-117,2)	0,008	
CBZ	DQB1	04:02	nenhuma	0,79 (0,28-2,1)	[0,6]	52	9 (17,3)	86	18 (20,9)	3965	467 (11,8)	1,98 (1,09-3,4)	0,0096	
CBZ	DPA1	02:02	nenhuma	4,8 (1,45-18,6)	0,006	52	12 (23,1)	86	5 (5,8)	3965				
CBZ	DPB1	04:01	nenhuma	0,33 (0,15-0,71)	0,002	52	18 (36,6)	86	53 (61,6)	3965				
CBZ	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-2,48)	[0,3]	52	0	86	4 (3,8)	3965	28 (0,7)	6,8 (1,7-20,2)	0,004	
PB	C	17:01	nenhuma	0 (0-3,48)	[0,6]	14	0	69	7 (10,1)	3965	122 (3)	3,5 (1,3-8)	<0,0001	
PB	C	18:02	nenhuma	0 (0-26,9)	[1]	14	0	69	2 (2,9)	3965	5 (0,1)	23,5 (2,2-146,9)	0,0057	
PB	DPA1	03:01	nenhuma	Inf (2,22-∞)	0,004	14	3 (21,4)	69	0	3965				
PB	DPB1	105:01	nenhuma	Inf (2,22-∞)	0,004	14	3 (21,4)	69	0	3965				
PHT	A	23:01	nenhuma	0,48 (0,04-2,61)	[0,49]	20	2 (10)	53	10 (10,9)	3965	303 (7,6)	2,8 (1,24-5,7)	0,002	
PHT	A	23:17	nenhuma	0 (0-14,2)	[1]	20	0	53	2 (3,8)	3965	7 (0,2)	22 (2,18-120)	0,006	
PHT	A	24:02	nenhuma	1,83 (0,14-17,4)	[0,61]	20	2 (10)	53	3 (5,7)	3965	785 (19,8)	0,24 (0,05-0,75)	0,008	
PHT	B	41:01	nenhuma	0 (0-4,03)	[0,57]	20	0	53	4 (7,5)	3965	51 (1,3)	6,26 (1,58-18)	0,0056	
PHT	B	44:02	nenhuma	Inf (0,07-∞)	[0,27]	20	1 (5)	53	0	3965	380 (9,6)	0,09 (0-0,68)	0,008	
PHT	C	05:01	nenhuma	Inf (0,5-∞)	[0,07]	20	2 (10)	53	0	3965	474 (11,9)	0 (0-0,53)	0,002	
PHT	C	17:01	nenhuma	0 (0-2,2)	[0,19]	20	0	53	6 (11,3)	3965	122 (3)	4 (1,37-9,66)	0,0006	
PHT	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-6,68)	[0,56]	20	0	53	3 (5,7)	3965	28 (0,7)	8,42 (1,58-228,6)	0,0075	

(Continua)

(conclusão)

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+		Qualquer RCA+		Tolerantes RCA-		Controle		Tolerante ao MAC/ controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)
OXC	A	02:48	nenhuma	0 (0-140,1)	[1]	5	0	18	1 (5,5)	3965	0	Inf (5,64-∞)	0,0045
OXC	A	23:01	nenhuma	0,66 (0,01-9,32)	[1]	5	1 (20)	18	5 (27,8)	3965	303 (7,6)	4,64 (1,28-59,6)	0,0099
OXC	B	44:03	nenhuma	0 (0-3,06)	[0,27]	5	0	18	6 (33,3)	3965	399 (10)	4,47 (1,37-12,9)	0,001
OXC	B	48:02	nenhuma	0 (0-9,5)	[1]	5	0	18	3 (16,7)	3965	31 (0,8)	25,25 (4,46-95,8)	0,00042
OXC	C	04:01	nenhuma	0,35 (0,02-3,95)	[0,343]	5	2 (40)	18	12 (66,7)	3965	1201 (30,3)	4,6 (1,59-15)	0,0008
OXC	DRB1	13:17	nenhuma	0 (0-140,1)	[1]	5	0	18	1 (5,5)	3965	0	Inf (5,64-∞)	0,0045
C3POL	A	24:02	nenhuma	1,5 (0,57-4,14)	[0,36]	106	14 (13,2)	98	9 (9,2)	3965	785 (19,8)	0,41 (0,18-0,81)	0,008
C3POL	B	41:01	nenhuma	0 (0-0,76)	0,01	106	0	98	6 (6,1)	3965	51 (1,3)	5 (1,8-12,1)	<0,0001
C3POL	B	48:02	nenhuma	0,68 (0,09-4,17)	[0,71]	106	3 (2,8)	98	4 (4)	3965	31 (0,8)	5,4 (1,35-15,7)	0,0094
C3POL	C	17:01	nenhuma	0,1 (0,002-0,71)	[0,01]	106	1 (0,9)	98	9 (9,2)	3965	122 (3)	3,18 (1,37-6,52)	<0,0001
C3POL	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-1,38)	[0,05]	106	0	98	4 (4)	3965	28 (0,7)	5,98 (1,49-17,57)	0,0068
C3POL	DQB1	04:02	nenhuma	0,8 (0,38-1,69)	[0,53]	106	19 (17,9)	98	21 (21,4)	3965	467 (11,8)	2,04 (1,18-3,38)	0,003

Legendas: CBZ – carbamazepina; Controle – população de doadores de medula óssea; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticrise associada à tolerância ou RCA; PB – fenobarbital; PHT - fenitoína; OXC – Oxcarbazepina, RCA+ - pacientes com história de RCA ao dado MAC; Tolerantes RCA- – pacientes tolerantes ao dado MAC sem história de RCA por qualquer MAC.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 18 - Alelos associados a epilepsia com $p < 0,01$.

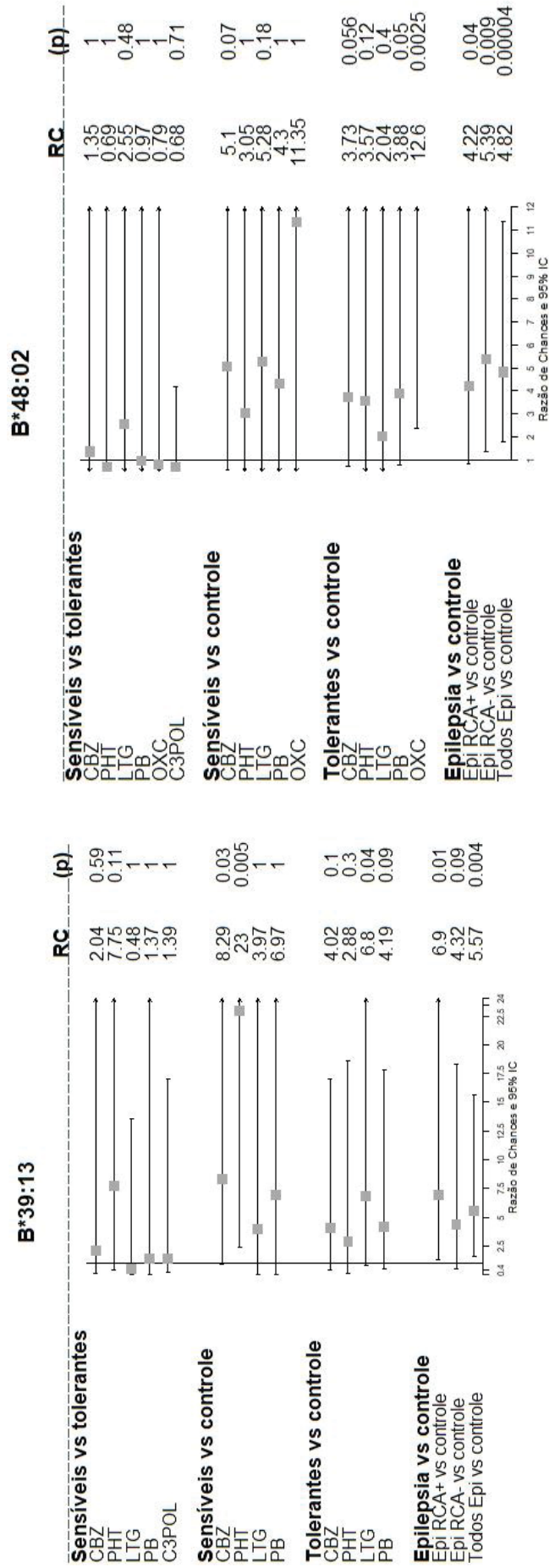
HLA alelo	Epilepsia (Todos)		Controle		Epilepsia (Todos)/controle	
	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)
A 24:02	191	21 (10,9)	3965	785 (19,8)	0,5 (0,29-0,79)	0,0026
A 31:01	191	36 (18,8)	3965	350 (8,8)	2,39 (1,59-3,53)	0,000003
B 39:13	191	5 (2,6)	3965	19 (0,5)	5,58 (1,6-15,6)	0,004
B 48:02	191	7 (3,6)	3965	31 (0,8)	4,82 (1,77-11,36)	0,00043
DQB1 04:02	191	35 (18,3)	3965	467 (11,8)	1,68 (1,12-2,47)	0,007
DRB1 14:01	191	1 (0,5)	3965	160 (4)	0,12 (0,003-0,71)	0,006

HLA alelo	Epilepsia RCA-/controle		Epilepsia RCA-		Controle		Epilepsia RCA+/controle		
	Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	Odds Ratio (95% CI)	(p)
A 24:02	0,4 (0,18-0,82)	0,009	98	9 (9,2)	3965	785 (19,8)	93	12 (12,9)	0,6 (0,29-1,11)
A 31:01	2 (1,09-3,5)	0,01	98	16 (16,3)	3965	350 (8,8)	93	20 (21,5)	2,8 (1,6-4,7)
B 39:13	4,32 (0,48-18,3)	[0,09]	98	2 (2)	3965	19 (0,5)	93	3 (3,2)	6,9 (1,28-24,1)
B 48:02	5,39 (1,36-15,7)	0,009	98	4 (4,1)	3965	31 (0,8)	93	3 (3,2)	4,22 (0,81-13,9)
DQB1 04:02	2,04 (1,18-3,38)	0,004	98	21 (21,4)	3965	467 (11,8)	93	14 (15)	1,32 (0,68-2,38)
DRB1 14:01	0 (0-0,92)	0,033	98	0	3965	160 (4)	93	1 (1,1)	0,25 (0,006-1,5)

Legendas: Controle – população de doadores de medula óssea; Epilepsia RCA- - pacientes com epilepsia e sem história de RCA, Epilepsia RCA+ - pacientes com epilepsia e com história de RCA, Epilepsia Todos – pacientes com epilepsia com e sem história de RCA.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade

Figura 12 - Associação entre os alelos B*39:13 e B*48:02 e diversos fenótipos clínicos.



FONTE: O autor (2021)

Legendas:

CBZ – carbamazepina; C3POL (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e lamotrigina); LTG – lamotrigina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; Epi RCA+ - pacientes com epilepsia e história de RCA; Epi RCA- - pacientes com epilepsia sem história de RCA; Todos Epi – todos os pacientes com epilepsia.

APÊNDICE 6 – Associações alélicas individuais com p entre 0,01 e 0,05.

Tabela 19 – Alelos associados a RCA, por MAC, com p entre 0,05 e 0,01 – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes e entre pacientes RCA+ e controles.

MAC	HLA	alelo	RCA	RCA+/tolerante			RCA+			Controle			RCA+ / controle		
				Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% IC)	(p)		
CBZ	A	03:81	Qualquer	Inf (0,05-∞)	[0,33]	105	0	52	1 (2)	3965	0	Inf (1,9-∞)	0,013		
CBZ	C	16:04	qualquer	Inf (0,4-∞)	[0,1]	105	0	52	2 (3,8)	3965	13 (0,3)	12,1 (1,29-55,7)	0,015		
PB	A	74:01	qualquer	5,3 (0,4-51,5)	[0,1]	101	3 (3)	14	2 (14,3)	3965	46 (1)	14,2 (1,49-66,4)	0,012		
PB	B	15:03	qualquer	Inf (1,4-∞)	0,014	101	0	14	2 (14)	3965	86 (2)	[7,7 (0,8-34,5)]	[0,037]		
PB	DQA1	01:05	qualquer	Inf (1,4-∞)	0,014	101	0	14	2 (14)	3965	46 (1)	14,2 (1,49-66,4)	0,012		
PB	DRB1	01:03	qualquer	5,3 (0,4-51,5)	[0,1]	101	3 (3)	14	2 (14)	3965	3 (0,07)	68,6 (1,26-878,2)	0,02		
PHT	B	15:07	qualquer	Inf (0,7-∞)	[0,2]	73	0	20	1 (5)	3965	29 (0,7)	15 (1,6-67,68)	0,01		
PHT	DRB1	08:03	qualquer	7,7 (0,38-476,6)	[0,1]	73	1 (1)	20	2 (10)	3965	1 (0,02)	161,7 (2-11336,3)	0,01		
LTG	A	74:03	qualquer	Inf (0,06-∞)	[0,3]	63	0	25	1 (4)	3965	157 (4)	3,3 (0,6-11,2)]	[0,076]		
LTG	B	40:02	qualquer	Inf (1,09-∞)	0,02	63	0	25	3 (12)	3965	19 (0,5)	6 (1,1-21)	0,018		
C3POL	B	39:13	qualquer	1,4 (0,15-17)	[1]	98	2 (2)	106	3 (3)	3965	51 (1,3)	0 (0-2,8)	[0,64]		
C3POL	B	41:01	qualquer	0 (0-0,76)	0,011	98	6 (6)	106	0	3965	29 (0,7)	5,3 (1,3-15,5)	0,01		
C3POL	DRB1	08:03	qualquer	Inf (0,6-∞)	[0,1]	98	0	106	4 (4)	3965	13 (0,3)	11,2 (1,2-51,6)	0,02		
CBZ + OXC	C	16:04	qualquer	Inf (0,4-∞)	[0,1]	104	0	56	2 (4)	3965	86 (2)	6,9 (0,74-31,4)	[0,04]		
CBZ + OXC	DPB1	04:01	qualquer	0,43 (0,2-0,87)	0,011	108	61 (56)	56	20 (36)	3965	46 (1)	13 (1,4-60,3)	0,01		
PB + PRM	B	15:03	qualquer	Inf (1,37-∞)	0,015	104	0	15	2 (13)	3965	2 (13)				
PB + PRM	DQA1	01:05	qualquer	Inf (1,35-∞)	0,015	104	0	15	2 (13)	3965	2 (13)				
PB + PRM	DRB1	01:03	qualquer	5 (0,38-48,6)	[0,1]	102	3 (3)	15	2 (13)	3965	46 (1)				

(Continua)

(continuação)

MAC	HLA	alelo	RCA	RCA+/tolerante			Tolerante		RCA+		Controle			RCA+/ controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)		
CBZ	A	74:03	EMP	∞ (0,08- ∞)	[0,24]	105	0	33	1 (3)	3965	1 (0,02)	122 (1,53-8799)	0,016		
CBZ	B	39:13	EMP	3,3 (0,23-47)	[0,24]	105	2 (1,9)	33	2 (6)	3965	19 (0,5)	13,4 (1,45-59,4)	0,013		
CBZ	B	53:01	EMP	6,9 (0,94-80,5)	[0,03]	105	2 (1,9)	33	4 (12,1)	3965	118 (3)	4,49 (1,13-13,1)	0,017		
CBZ	DPB1	04:01	EMP	0,36 (0,14-0,87)	0,012	105	61 (58,1)	33	11 (33,3)						
CBZ	DRB1	08:07	EMP	10,2 (0,78 - 549,1)	[0,04]	105	1 (0,9)	33	3 (9)	3965	69 (1,7)	5,64 (1,07-18,8)	0,02		
CBZ	DRB1	16:02	EMP	∞ (1,35- ∞)	0,012	105	0	33	3 (9,1)	3965	131 (3,3)	2,92 (0,54-9,59)	[0,09]		
PB	B	07:06	EMP	4,8 (0,07-100,8)	[0,27]	101	2 (1,9)	11	1 (9)	3965	8 (0,2)	48,94 (1,01-429,9)	0,025		
PB	C	02:10	EMP	20,8 (0,99-1309)	[0,02]	101	1 (0,9)	11	2 (18,2)	3965	76 (1,9)	11,34 (1,17-56,17)	0,019		
PHT	A	31:01	EMP	2 (0,39-8,8)	[0,27]	73	13 (17,8)	13	4 (30,8)	3965	350 (8,8)	4,59 (1,02-16,54)	0,023		
CBZ	B	15:20	DRESS	30,2 (0,33-2663,7)	[0,07]	105	1 (0,9)	4	1 (25)	3965	20 (0,5)	64,98 (1,19-844,4)	0,02		
CBZ	C	16:04	DRESS	∞ (0,67- ∞)	0,03	105	0	4	1 (25)	3965	13 (0,3)	99,4 (1,79-1346,4)	0,014		
PB	A	68:02	DRESS	∞ (1,28- ∞)	0,02	101	1 (0,9)	1	1 (100)	3965	117 (2,9)	∞ (0,83- ∞)	[0,029]		
PB	DPA1	03:01	DRESS	∞ (1,28- ∞)	0,019	101	1 (0,9)	1	1 (100)	3965					
PB	DPB1	105:01	DRESS	∞ (1,28- ∞)	0,019	101	1 (0,9)	1	1 (100)	3965					
PB	DRB1	03:02	DRESS	∞ (0,49- ∞)	0,049	101	4 (3,9)	1	1 (100)	3965	51 (1,3)	∞ (1,93- ∞)	0,013		
PHT	B	35:20	DRESS	∞ (0,47- ∞)	[0,05]	73	0	4	1 (25)	3965	18 (0,4)	72,1 (1,31-932,2)	0,019		
PHT	DRB1	14:06	DRESS	∞ (0,47- ∞)	[0,05]	73	0	4	1 (25)	3965	14 (0,3)	92,7 (1,67-1259,3)	0,015		
CBZ	C	15:08	SSJ	∞ (0,17- ∞)	[0,125]	105	0	15	1 (6,7)	3965	2 (0,05)	138 (2,24-2880)	0,01		
LTG	B	07:06	SSJ	11,4 (0,13-978,4)	[0,16]	63	1 (1,6)	6	1 (16,7)	3965	8 (0,2)	97,3 (1,86-1016,2)	0,01		
LTG	B	44:03	SSJ	5,12 (0,6-44)	[0,07]	63	10 (15,9)	6	3 (50)	3965	399 (10,1)	8,92 (1,19 - 66,7)	0,016		
LTG	DQA1	05:01	SSJ	10,8 (1,15-105,3)	0,018	63	5 (7,9)	6	3 (50)						

(Continua)

(Conclusão)

MAC	HLA	alelo	RCA	RCA+/tolerante		Tolerante		RCA+		Controle		RCA+/- controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)
LTG	DQB1	02:01	SSJ	10,8 (1,15-105,3)	0,018	63	5 (7,9)	6	3 (50)	3965	705 (17,8)	4,62 (0,61-34,6)	[0,07]
LTG	DRB1	04:05	SSJ	13,9 (0,81-241,4)	[0,035]	63	2 (3,2)	6	2 (33)	3965	146 (3,7)	13 (1,17-91,9)	0,018
LTG	DRB1	03:01	SSJ	13,5 (1,38-140,9)	0,011	63	4 (6,4)	6	3 (50)	3965	654 (16,5)	5 (0,67-37,8)	[0,06]
PHT	B	50:02	SSJ	∞ (0,62- ∞)	[0,039]	73	0	3	1 (33)	3965	29 (0,7)	67,1 (1,1-1277,3)	0,02
PHT	C	15:02	SSJ	20,34 (0,93-1320,8)	[0,027]	73	6 (8,2)	3	2 (66)	3965	363 (9,2)	19,8 (1,03-1161,2)	0,02
PHT	DPB1	05:01	SSJ	24,3 (1,1-1603,4)	0,021	73	5 (6,8)	3	2 (66,7)				
PB	A	34:02	SSJ	40,6 (0,42-3748,2)	[0,057]	101	2 (1,9)	2	1 (50)	3965	27 (0,7)	142,9 (1,8-10172,4)	0,01
PB	A	74:01	SSJ	28,4 (0,31-2515,8)	[0,07]	101	3 (2,9)	2	1 (50)	3965	46 (1,2)	84,2 (1,06-6251,4)	0,02
PB	B	15:03	SSJ	∞ (1,29- ∞)	0,019	101	0	2	1 (50)	3965	86 (2,2)	44,8 (0,56-3421,5)	0,04
PB	DQA1	01:05	SSJ	∞ (1,29- ∞)	0,019	101	0	2	1 (50)	3965			

Legendas: : C3POL - RCA por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ - carbamazepina; CBZ + OXC: carbamazepina e/ou oxcarbazepina Controle - população de doadores de medula óssea; EMP - Exantema maculopapular; LTG - lamotrigina; MAC - Medicação anticrise associada à RCA; PB - fenobarbital; PB+PRM: fenobarbital e/ou primidona; PHT - fenitoína; OXC - Oxcarbazepina, RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; Tolerantes - pacientes tolerantes ao dado MAC.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 20 – Alelos associados a sensibilidade a MAC com p entre 0,05 e 0,01. – Comparações entre pacientes RCA+ e tolerantes RCA- e entre pacientes RCA+ e controles.

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+ Odds Ratio (95% IC)	(p)	Tolerantes RCA- HLA+ n(%)	RCA+ (qualquer) HLA+ n(%)	Controles HLA+ n(%)	RCA+/ controle Odds Ratio (95% IC)	(p)
CBZ	16:02	DRB1	EMP	Inf (1,1-∞)	0,02	86	3 (9,1)	3965	2,92 (9,56-9,6)	[0,096]
PB	03:01	DPA1	EMP	Inf (1,2-∞)	0,017	69	2 (18,2)			
PB	105:01	DPB1	EMP	Inf (1,2-∞)	0,017	69	2 (18,2)			
PB	68:02	A	DRESS	Inf (1,8-∞)	0,014	69	1 (100)	3965	∞ (0,83-∞)	0,029
PB	55:01	B	DRESS	Inf (1,8-∞)	0,014	69	1 (100)	3965	∞ (1,18-∞)	0,021
PB	03:01	DPA1	DRESS	Inf (1,8-∞)	0,014	69	1 (100)			
PB	105:01	DPB1	DRESS	Inf (1,8-∞)	0,014	69	1 (100)			
PB	04:07	DRB1	DRESS	Inf (1,8-∞)	0,014	69	1 (100)	3965	∞ (1,42-∞)	0,018
PHT	05:01	DPB1	SSJ	28 (1,18-1964,8)	0,019	53	3 (5,7)			
LTG	05:01	DQA1	SSJ	10,8 (1,1-113,2)	0,02	51	4 (7,8)			
LTG	02:01	DQB1	SSJ	10,8 (1,1-113,2)	0,02	51	4 (7,8)			
LTG	03:01	DRB1	SSJ	14,4 (1,36-170,1)	0,012	51	3 (5,9)	3965	5,1 (0,7-37,8)	[0,06]

Legendas: CBZ – carbamazepina; Controle – população de doadores de medula ósea; EMP – Exantema maculopapular; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticonvulsiva à RCA; PB – fenobarbital; PHT - fenitoína; RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; Tolerantes RCA- – pacientes tolerantes ao dado MAC sem nenhuma história de RCA.

Em negrito são apresentados os dados com p<0,01. Dentro das chaves [] são apresentados p>0,05 ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 21 – Marcadores genéticos de tolerância a RCA, por MAC, com p entre 0,05 e 0,01 – comparações entre pacientes tolerantes e controles e a comparação do mesmo alelo entre pacientes RCA+ e tolerantes.

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante/RCA+		RCA+ (qualquer)		Tolerantes		Controles		Tolerantes/ controle	
				Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% IC)	(p)
CBZ	C	07:01	nenhuma	1,2 (0,37-3,59)	[0,7]	52	7 (13,5)	105	12 (11,4)	3965	860 (21,7)	0,46 (0,23-0,86)	0,011
CBZ	C	18:02	nenhuma	0 (0-10,78)	[1]	52	0	105	2 (1,9)	3965	5 (0,1)	15,3 (1,44-95,05)	0,013
CBZ	DRB1	01:03	nenhuma	0 (0-2,18)	[0,17]	52	0	105	5 (4,8)	3965	46 (1,2)	4,26 (1,29-11)	0,010
CBZ	DRB1	03:01	nenhuma	1,93 (0,6-6)	[0,19]	52	8 (15,4)	105	9 (8,6)	3965	654 (16,5)	0,47 (0,21-0,95)	0,031
CBZ	DRB1	14:01	nenhuma	0 (0-∞)	[1]	52	0	105	0	3965	160 (4)	0 (0-0,86)	0,035
CBZ	DQB1	02:01	nenhuma	1,93 (0,6-6)	[0,19]	52	8 (15,4)	105	9 (8,6)	3965	705 (17,8)	0,43 (0,19-0,86)	0,013
PB	B	41:01	nenhuma	0 (0-8,25)	[1]	14	0	101	5 (4,5)	3965	51 (1,3)	3,99 (1,22-10,26)	0,012
PB	C	18:02	nenhuma	0 (0-39,39)	[1]	14	0	101	2 (1,9)	3965	5 (0,1)	15,96 (1,5-98,96)	0,012
PB	DRB1	03:01	nenhuma	0,79 (0,02-6,57)	[1]	14	1 (7,1)	101	9 (8,9)	3965	654 (16,5)	0,49 (0,22-0,99)	0,041
PB	DRB1	14:01	nenhuma	0 (0-∞)	[1]	14	0	101	0	3965	160 (4)	0 (0-0,9)	0,033
PB	DQB1	02:01	nenhuma	0,78 (0,01-6,57)	[1]	14	1 (7,1)	101	9 (8,9)	3965	705 (17,8)	0,45 (0,2-0,9)	0,017
PHT	A	23:17	nenhuma	0 (0-19,7)	[1]	20	0	73	2 (2,7)	3965	7 (0,2)	15,9 (1,58-85,45)	0,011
PHT	B	27:13	nenhuma	0 (0-142)	[1]	20	0	73	1 (1,3)	3965	0	Inf (1,39-∞)	0,018
PHT	B	41:01	nenhuma	0 (0-5,6)	[0,57]	20	0	73	4 (5,5)	3965	51 (1,3)	4,4 (1,14-12,6)	0,017
PHT	C	07:01	nenhuma	1,43 (0,22-6,8)	[0,7]	20	3 (15)	73	8 (10,9)	3965	860 (21,7)	0,44 (0,18-0,93)	0,030
PHT	C	15:41	nenhuma	0 (0-142)	[1]	20	0	73	1 (1,4)	3965	0	Inf (1,39 -∞)	0,018
PHT	DRB1	03:01	nenhuma	3,34 (0,59-17,6)	[0,1]	20	4 (20)	73	5 (6,8)	3965	654 (16,5)	0,37 (0,12-0,92)	0,025
PHT	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-8,99)	[1]	20	0	73	3 (4,1)	3965	28 (0,7)	6 (1,14-20,2)	0,018
PHT	DRB1	14:13	nenhuma	0 (0-142)	[1]	20	0	73	1 (1,3)	3965	0	Inf (1,39-∞)	0,018
PHT	DQB1	02:01	nenhuma	3,34 (0,59-17,6)	[0,1]	20	4 (20)	73	5 (6,8)	3965	705 (17,8)	0,34 (0,11-0,84)	0,012
LTG	B	27:13	nenhuma	0 (0-98,1)	[1]	25	0	63	1 (1,6)	3965	0	Inf (1,6-∞)	0,016

(Continua)

(conclusão)

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante/RCA+			RCA+ (qualquer)		Tolerantes		Controles		Tolerantes/ controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)	
LTG	C	07:01	nenhuma	1,8 (0,34-8,47)	[0,46]	25	4 (16)	63	6 (9,5)	3965	860 (21,7)	0,38 (0,13-0,88)	0,019	
LTG	C	12:03	nenhuma	2,62 (0,18-38,1)	[0,32]	25	2 (8)	63	2 (3,1)	3965	498 (12,5)	0,23 (0,03-0,87)	0,020	
LTG	C	15:41	nenhuma	0 (0-98,1)	[1]	25	0	63	1 (1,6)	3965	0	Inf (1,61- ∞)	0,016	
LTG	C	17:03	nenhuma	0 (0-13,5)	[1]	25	0	63	2 (3,1)	3965	11 (0,3)	11,76 (1,24-55,6)	0,017	
LTG	DRB1	03:01	nenhuma	2,77 (0,47-16,3)	[0,22]	25	4 (16)	63	4 (6,3)	3965	654 (16,5)	0,34 (0,09-0,93)	0,026	
LTG	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-6,14)	[0,56]	25	0	63	3 (4,8)	3965	28 (0,7)	7 (1,33-23,7)	0,012	
LTG	DRB1	14:13	nenhuma	0 (0-98,1)	[1]	25	0	63	1 (1,6)	3965	0	Inf (1,6- ∞)	0,016	
LTG	DQB1	02:01	nenhuma	2,19 (0,39-11,3)	[0,27]	25	4 (16)	63	5 (7,9)	3965	705 (17,8)	0,4 (0,12-0,99)	0,044	
C3POL	A	23:17	nenhuma	0 (0-4,9)	[0,23]	106	0	98	2 (2)	3965	7 (0,2)	11,76 (1,2-62,8)	0,019	
C3POL	C	07:01	nenhuma	1,37 (0,57-3,38)	[0,43]	106	17 (16)	98	12 (12,2)	3965	860 (21,7)	0,5 (0,25-0,93)	0,024	
C3POL	C	18:02	nenhuma	0 (0-4,9)	[0,23]	106	0	98	2 (2)	3965	5 (0,1)	16,5 (1,55-102,1)	0,011	
C3POL	DRB1	14:01	nenhuma	Inf (0,02- ∞)	[1]	106	1 (0,9)	98	0	3965	160 (4)	0 (0-0,92)	0,033	

Legendas: CBZ – carbamazepina; Controle – população de doadores de medula óssea; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticrise associada à tolerância ou RCA; PB – fenobarbital; PHT - fenitoína; OXC – Oxcarbazepina, RCA+ - pacientes com história de RCA ao dado MAC; Tolerantes – pacientes tolerantes ao dado MAC.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade. A análise entre pacientes tolerantes e sensíveis foi incluída a título de confrontação com os valores relevantes da comparação entre pacientes tolerantes e controles normais, uma vez que os valores relevantes da comparação entre pacientes sensíveis e tolerantes foram incluídos na tabela anterior.

Tabela 22 - Marcadores genéticos de tolerância a MAC com p entre 0,05 e 0,01 - comparação entre RCA- e controle e a comparação do mesmo alelo entre RCA- e RCA+.

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+			RCA+ (qualquer)			Tolerantes RCA-		Controles			Tolerantes RCA-/ controle	
				Odds Ratio (95% IC)	(p)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% IC)	(p)	
CBZ	A	02:48	nenhuma	0 (0-64,4)	[1]	52	0	86	1 (1,2)	3965	0	Inf (1,18-∞)	0,021			
CBZ	A	23:17	nenhuma	0 (0-8,81)	[0,52]	52	0	86	2 (2,3)	3965	7 (0,17)	13,4 (1,3-71,9)	0,014			
CBZ	A	24:02	nenhuma	1,5 (0,48-4,9)	[0,39]	52	8 (15,4)	86	9 (10,4)	3965	785 (19,8)	0,47 (0,2-0,95)	0,031			
CBZ	A	31:01	nenhuma	2,1 (0,8-5,19)	[0,08]	52	15 (28,8)	86	14 (16,3)	3965	350 (8,8)	2 (1,03-3,63)	0,017			
CBZ	B	27:13	nenhuma	0 (0-64,4)	[1]	52	0	86	1 (1,2)	3965	0	Inf (1,18-∞)	0,021			
CBZ	B	45:01	nenhuma	0,54 (0,05-3,14)	[0,71]	52	2 (3,8)	86	6 (5,7)	3965	100 (2,5)	2,89 (1,008-6,8)	0,01			
CBZ	B	51:193	nenhuma	0 (0-64,4)	[1]	52	0	86	1 (1,2)	3965	0	Inf (1,18-∞)	0,021			
CBZ	C	07:01	nenhuma	1,33 (0,39-4,32)	[0,6]	52	7 (13,5)	86	9 (10,4)	3965	860 (21,7)	0,42 (0,18-0,84)	0,012			
CBZ	C	15:41	nenhuma	0 (0-64,4)	[1]	52	0	86	1 (1,2)	3965	0	Inf (1,18-∞)	0,021			
CBZ	DRB1	13:17	nenhuma	0 (0-64,4)	[1]	52	0	86	1 (1,2)	3965	0	Inf (1,18-∞)	0,021			
CBZ	DRB1	14:13	nenhuma	0 (0-64,4)	[1]	52	0	86	1 (1,2)	3965	0	Inf (1,18-∞)	0,021			
CBZ	DQB1	02:01	nenhuma	1,8 (0,53-5,91)	[0,27]	52	8 (15,4)	86	8 (9,3)	3965	705 (17,8)	0,47 (0,19-0,98)	0,04			
CBZ	DQB1	04:02	nenhuma	0,79 (0,28-2,1)	[0,6]	52	9 (17,3)	86	18 (20,9)	3965	467 (11,8)	1,98 (1,09-3,4)	0,0096			
PB	B	27:13	nenhuma	0 (0-191)	[1]	14	0	69	1 (1,4)	3965	0	Inf (1,47-∞)	0,017			
PB	B	35:03	nenhuma	Inf (0,02-∞)	[0,17]	14	1 (7,1)	69	0	3965	210 (5,3)	0 (0-0,99)	0,049			
PB	B	41:01	nenhuma	0 (0-5,56)	[0,58]	14	0	69	5 (7,2)	3965	51 (1,3)	5,9 (1,8-15,6)	0,02			
PB	B	44:03	nenhuma	0,72 (0,07-3,89)	[1]	14	2 (14,3)	69	13 (18,8)	3965	399 (10,1)	2,1 (1,03-3,8)	0,017			
PB	B	48:02	nenhuma	0 (0-12,3)	[1]	14	0	69	3 (4,3)	3965	31 (7,8)	5,7 (1,1-19,2)	0,019			
PB	B	51:193	nenhuma	0 (0-191)	[1]	14	0	69	1 (1,4)	3965	0	Inf (1,47-∞)	0,017			
PB	02:10	C	nenhuma	17,5 (1,28-980)	0,014	14	3 (21,4)	69	1 (1,5)	3965						

(Continua)

(continuação)

MAC	HLA	alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+			RCA+ (qualquer)		Tolerantes RCA-		Controles			Tolerantes RCA-/ controle	
				Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	N	HLA+ n (%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)		
PB	C	15:41	nenhuma	0 (0-191)	[1]	14	0	69	1 (1,4)	3965	0	Inf (1,47-∞)	0,017		
PB	C	17:03	nenhuma	0 (0-26,9)	[1]	14	0	69	2 (2,9)	3965	11 (0,28)	10,7 (1,1-50,5)	0,019		
PB	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-12,3)	[1]	14	0	69	3 (4,3)	3965	28 (0,7)	6,3 (1,2-21,5)	0,015		
PB	DRB1	13:17	nenhuma	0 (0-191)	[1]	14	0	69	1 (1,4)	3965	0	Inf (1,47-∞)	0,017		
PB	DRB1	14:13	nenhuma	0 (0-191)	[1]	14	0	69	1 (1,4)	3965	0	Inf (1,47-∞)	0,017		
PHT	B	15:16	nenhuma	0 (0-14,2)	[1]	20	0	53	2 (3,8)	3965	15 (0,38)	10,3 (1,11-46,13)	0,02		
PHT	B	27:13	nenhuma	0 (0-103,2)	[1]	20	0	53	1 (1,9)	3965	0	Inf (1,91-∞)	0,013		
PHT	B	45:01	nenhuma	0 (0-2,88)	[0,31]	20	0	53	5 (9,4)	3965	100 (2,5)	4,02 (1,22-10,4)	0,012		
PHT	C	15:41	nenhuma	0 (0-103,2)	[1]	20	0	53	1 (1,9)	3965	0	Inf (1,91-∞)	0,013		
PHT	04:02	DRB1	nenhuma	12,4 (1,1-649,4)	0,018	20	4 (20)	53	1 (1,9)	3965	0	Inf (1,91-∞)	0,013		
PHT	DRB1	13:17	nenhuma	0 (0-103,2)	[1]	20	0	53	1 (1,9)	3965	0	Inf (1,91-∞)	0,013		
PHT	DRB1	14:13	nenhuma	0 (0-103,2)	[1]	20	0	53	1 (1,9)	3965	0	Inf (1,91-∞)	0,013		
LTG	A	24:02	nenhuma	4,9 (0,9-33,6)	[0,052]	25	6 (24)	51	3 (5,9)	3965	785 (19,8)	0,25 (0,05-0,78)	0,012		
LTG	B	27:13	nenhuma	0 (0-79,5)	[1]	25	0	51	1 (2)	3965	0	Inf (1,99-∞)	0,013		
LTG	C	15:41	nenhuma	0 (0-79,5)	[1]	25	0	51	1 (2)	3965	0	Inf (1,99-∞)	0,013		
LTG	C	17:03	nenhuma	0 (0-10,9)	[1]	25	0	51	2 (3,9)	3965	11 (0,3)	14,6 (1,53-69,8)	0,011		
LTG	DRB1	04:08	nenhuma	0 (0-4,95)	[0,55]	25	0	51	3 (5,9)	3965	28 (0,7)	8,7 (1,65-29,9)	0,007		
LTG	DRB1	14:13	nenhuma	0 (0-79,5)	[1]	25	0	51	1 (2)	3965	0	Inf (1,99-∞)	0,013		
OXC	B	15:10	nenhuma	0 (0-20,3)	[1]	5	0	18	2 (11,1)	3965	37 (0,9)	13,2 (1,42-59,6)	0,013		
OXC	B	41:01	nenhuma	0 (0-20,3)	[1]	5	0	18	2 (11,1)	3965	51 (1,3)	9,58 (1,04-42,5)	0,023		
C3POL	A	02:48	nenhuma	0 (0-36)	[0,48]	106	0	98	1 (1)	3965	0	Inf (1,04-∞)	0,024		
C3POL	A	23:01	nenhuma	0,36 (0,11-1,05)	0,04	106	6 (5,6)	98	14 (14,3)	3965	303 (7,6)	2,01 (1,04-3,62)	0,015		

(Continua)

(Continuação)

MAC	HLA alelo	RCA	Tolerante RCA-/RCA+ Odds Ratio (95% CI)	(p)	RCA+ (qualquer) n	HLA+ n (%)	Tolerantes RCA- N	HLA+ n (%)	Controles N	HLA+ n (%)	Tolerantes RCA-/ controle Odds Ratio (95% CI)	(p)
C3POL	A	23:17	nenhuma	[0,23]	106	0	98	2 (2)	3965	7 (0,2)	11,8 (1,28-62,8)	0,018
C3POL	A	31:01	nenhuma	[0,42]	106	22 (20,8)	98	16 (16,3)	3965	350 (8,8)	2,01 (1,08-3,51)	0,01
C3POL	B	27:13	nenhuma	[0,47]	106	0	98	1 (1)	3965	0	Inf (1,04-∞)	0,024
C3POL	B	51:193	nenhuma	[0,48]	106	0	98	1 (1)	3965	0	Inf (1,04-∞)	0,024
C3POL	C	07:01	nenhuma	[0,44]	106	17 (16)	98	12 (12,2)	3965	860 (21,7)	0,5 (0,25-0,93)	0,02
C3POL	C	15:41	nenhuma	[0,48]	106	0	98	1 (1)	3965	0	Inf (1,04-∞)	0,024
C3POL	C	18:02	nenhuma	[0,23]	106	0	98	2 (2)	3965	5 (0,1)	16,4 (1,54-102,1)	0,011
C3POL	DRB1	13:17	nenhuma	[0,48]	106	0	98	1 (1)	3965	0	Inf (1,04-∞)	0,024
C3POL	DRB1	14:01	nenhuma	[1]	106	1 (0,9)	98	0	3965	160 (4)	0 (0-0,92)	0,033
C3POL	DRB1	14:13	nenhuma	[0,48]	106	0	98	1 (1)	3965	0	Inf (1,04-∞)	0,024
C3POL	DQB1	02:01	nenhuma	[0,14]	106	17 (16)	98	9 (9,2)	3965	705 (17,8)	0,47 (0,2-0,93)	0,027

Legendas: C3POL - RCA por carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina ou Primidona; CBZ – carbamazepina; CBZ + OXC: carbamazepina e/ou oxcarbazepina Controle – população de doadores de medula óssea; LTG – lamotrigina; MAC – Medicação anticrise associada à RCA; PB – fenobarbital; PB+PRM: fenobarbital e/ou primidona; PHT - fenitoína; OXC – Oxcarbazepina, RCA+ - pacientes com história de reação cutânea adversa ao dado MAC; Tolerantes – pacientes tolerantes ao dado MAC.

Em negrito são apresentados os dados com $p < 0,01$. Dentro das chaves [] são apresentados $p > 0,05$ ou cujo IC inclui a unidade.

Tabela 23 - Alelos associados a epilepsia com p entre 0,05 e 0,01.

HLA alelo	Epilepsia (Todos)		Controle		Epilepsia (Todos)/controle	
	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	Odds Ratio (95% CI)	(p)
B 13:02	191	12 (6,2)	3965	125 (3,1)	2,06 (1,01-3,8)	0,018
B 15:20	191	4 (2,1)	3965	20 (0,5)	4,22 (1,03-12,7)	0,02
B 18:01	191	12 (6,3)	3965	433 (10,9)	0,55 (0,27-0,99)	0,04
C 07:01	191	27 (14,1)	3965	860 (21,7)	0,59 (0,37-0,9)	0,01

HLA alelo	Epilepsia RCA-/ controle		Epilepsia RCA-		Controle		Epilepsia RCA+/ controle		
	Odds Ratio (95% CI)	(p)	n	HLA+ n(%)	n	HLA+ n(%)	n	Odds Ratio (95% CI)	(p)
B 13:02	2 (0,7-4,65)	[0,10]	98	6 (6,1)	3965	125 (3,15)	93	2,11 (0,74-4,9)	[0,07]
B 15:20	0 (0-8,29)	[1]	98	0	3965	20 (0,5)	93	8,8 (2,15-27,2)	<0,00001
B 18:01	0,62 (0,24-1,35)	[0,23]	98	7 (7,14)	3965	433 (10,9)	93	0,46 (0,14-1,13)	[0,08]
C 07:01	0,5 (0,24-0,93)	0,02	98	12 (12,2)	3965	860 (21,7)	93	0,69 (0,36-1,22)	[0,19]

Legendas: Controle – população de doadores de medula óssea; Epilepsia RCA- - pacientes com epilepsia e sem história de RCA, Epilepsia RCA+ - pacientes com epilepsia e com história de RCA, Epilepsia Todos – pacientes com epilepsia com e sem história de RCA.

Em negrito são apresentados os dados com p<0,01. Dentro das chaves [] são apresentados p>0,05 ou cujo IC inclui a unidade

ANEXO 1 – Critérios diagnósticos para DRESS.

Tabela 24 - Critérios diagnósticos para DRESS estabelecidos por Bocquet.

Presença de ao menos 3 dos seguintes critérios:	
1. Exantema cutâneo	
2. Anormalidades hematológicas:	a. Eosinofilia > 1.500/mm ³ ou b. Presença de linfócitos atípicos
3. Envolvimento sistêmico	a. Adenopatia (>2cm) ou b. Hepatite (transaminases > 2x o valor normal) ou c. Nefrite intersticial ou d. Pneumonite ou e. Miocardite

FONTE: (BOCQUET; BAGOT; ROUJEAU, 1996)

Tabela 25 - Critérios diagnósticos para Síndrome da hipersensibilidade induzida por fármacos (DIHS) de acordo com o Comitê Japonês de pesquisa em reações adversas cutâneas graves (J-SCAR).

Diagnóstico de DIHS típico se presença de todos os critérios ou DIHS atípico se presença de ao menos cinco critérios	
1. Exantema maculopapular instalado > 3 semanas após o início de fármacos de um grupo limitado	
2. Sintomas clínicos prolongados por mais de 2 semanas após a suspensão do fármaco	
3. Febre > 38°C	
4. Alterações hepáticas (alanina aminotransferase > 100 U/L) ^a	
5. Alterações leucocitárias (ao menos 1)	a. Leucocitose (>11 x 10 ⁹ /L) b. Linfócitos atípicos (>5%) c. Eosinofilia (>1.5x10 ⁹ /L)
6. Linfadenopatia	
7. Reativação do Herpesvirus humano 6	

a. Pode ser substituído por outro envolvimento de órgão interno, como envolvimento renal.

FONTE:(SHIOHARA; INAOKA; KANO, 2006)

Tabela 26 - Escore RegiSCAR de validação para DRESS

ESCORE	-1	0	1	2
Febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Não/D	Sim		
Linfonodomegalia		Não/D	Sim	
Eosinofilia				
Eosinófilos		Não/D	700-1499/ μl	$\geq 1500/\mu\text{l}$
Eosinófilos, se leucócitos < 4000			10-19,9%	$\geq 20\%$
Linfócitos atípicos		Não/D	Sim	
Dermatoscopia		Não/D		
Extensão do exantema cutâneo (% SCT)		Não/D	$> 50\%$	
Exantema cutâneo sugestivo de DRESS	Não	D	Sim	
Biópsia de pele sugestiva de DRESS	Não	Sim/D		
Envolvimento sistêmico*				
Hepático		Não/D	Sim	
Renal		Não/D	Sim	
Pulmonar		Não/D	Sim	
Muscular/cardíaco		Não/D	Sim	
Pancreático		Não/D	Sim	
Outros		Não/D	Sim	
Resolução ≥ 15 dias	Não/D	Sim		
Outras possíveis causas				
FAN				
Hemocultura				
Sorologia para HVA/ HVB/ HVC				
Chlamydia/Mycoplasma pneumoniae				
Outras sorologias/PCR				
Se nenhuma positiva e ≥ 3 acima negativas			Sim	
TOTAL SCORE		-4 a 9		

D = desconhecido

* Após exclusão de outras explicações: 1 = 1 órgão, 2 = ≥ 2 órgãos

Escore final < 2 : DRESS excluído

2-3: Caso Possível

4-5: Caso Provável

> 5 : Caso Definido

FONTE:(KARDAUN et al., 2007)

ANEXO 2 – Algoritmo ALDEN.

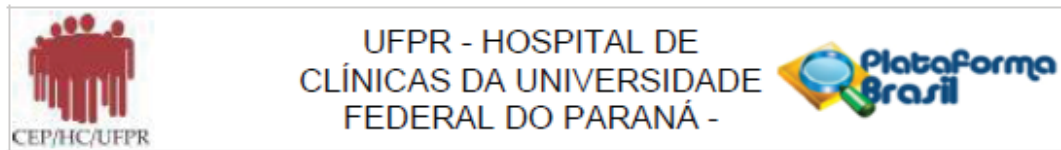
Tabela 27 - Algoritmo para causalidade por fármacos na necrólise epidérmica.

Crítérios	Valores	Regras
Intervalo entre o início do uso do fármaco e início da reação dérmica (dia índice)	Sugestivo +3	De 5 a 28 dias
	Compatível +2	De 29 a 56 dias
	Possível +1	De 1 a 4 dias
	Incerto -1	> 56 dias
	Excluído -3	Iniciado no mesmo dia ou após o dia índice
	No caso de reações prévias ao mesmo fármaco, trocar por:	
Uso de Fármaco no dia índice	Definitivo 0	Continuou a ser usado no dia índice ou foi suspenso há menos do que 5 meias-vidas de eliminação antes do dia índice.
	Duvidoso -1	Suspenso há mais de 5 meias vidas de eliminação, mas alterações da função hepática e renal ou interações medicamentosas estão presentes.
	Excluído -3	Suspenso há mais de 5 meias vidas de eliminação, sem a presença de alterações da função hepática e renal ou interações medicamentosas.
Pré-exposição e re-exposição	Positiva para fármaco e doença 4	SJS/TEN com o mesmo fármaco
	Positivo para fármaco ou doença 2	SJS/TEN após uso de fármaco similar ou outra reação com o mesmo fármaco
	Positivo inespecífico 1	Outra reação após uso de fármaco similar
	Não realizado/ desconhecido 0	Sem exposição prévia ao fármaco conhecida
	Negativa -2	Exposição ao fármaco sem nenhuma reação.
Reintrodução do fármaco	Neutro 0	Fármaco suspenso (ou desconhecido)
	Negativo -2	Fármaco continuado sem dano.
Tipo de fármaco (notoriedade)	Fortemente associado 3	Fármaco reconhecido como "alto risco"
	Associado 2	Fármaco de "baixo risco"
	Suspeito 1	Fármacos presentes em relatos de casos, epidemiologia ambigua ("em vigilância")
	Desconhecido 0	Todas os outros fármacos incluindo os recém lançados
	Não suspeito -1	Sem evidência epidemiológica de associação
Outras causas	Possível -1	Ranquear todas os fármacos do maior para menor pontuação. Se ao menos um fármaco tiver uma pontuação >3, subtrair 1 ponto para cada um dos outros fármacos usados.

<0 muito improvável; 0-1 improvável; 2-3 possível; 4-5 provável; ≥6 muito provável

FONTE:(SASSOLAS et al., 2010)

ANEXO 3 – Pareceres consubstanciados dos Comitês de Ética em Pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Associação entre Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e Reação Cutânea Adversa Associada ao Uso de Drogas Antiepilépticas.

Pesquisador: Carlos Eduardo Soares Silvado

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 78738517.0.1001.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Johns Hopkins University School of Medicine

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.779.922

Apresentação do Projeto:

Apresentação de emenda referente ao projeto.

Objetivo da Pesquisa:

- Inclusão do Hospital Marcelino Champagnat como instituição co-participante na pesquisa;
- Inclusão do Laboratório de Imunogenética do curso de Medicina da Universidade Johns Hopkins como centro responsável pela genotipagem das amostras.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

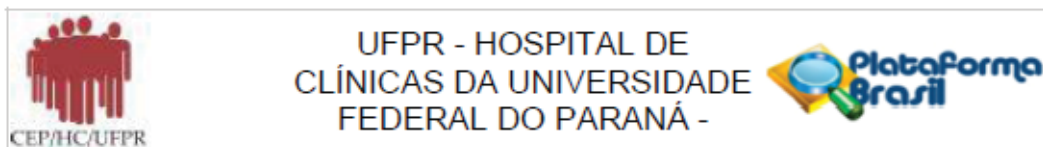
Em relação a pesquisa permanecem os mesmos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores apresentam documento de parceria com o Laboratório de Imunogenética do curso de Medicina da Universidade Johns Hopkins para realização da genotipagem das amostras, ressaltando a ausência de custos para a instituição do Complexo Hospital de Clínicas.

Ainda, apresentam documento de aceite da direção do Centro de Estudos, Pesquisa e Inovação do Hospital Marcelino Champagnat para serem instituição co-participante do estudo.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.779.922

Pesquisadores	declaracaodeusoespecifico.jpg	17:23:28	tensini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodeconfidencialidade.jpg	16/09/2017 17:23:02	tallulah spina tensini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodeguarda.jpg	16/09/2017 17:22:28	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	Folha_de_coleta_de_dados.doc	16/09/2017 17:21:55	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	materialilustrativo.pdf	16/09/2017 17:21:21	tallulah spina tensini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	11/09/2017 11:02:26	tallulah spina tensini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

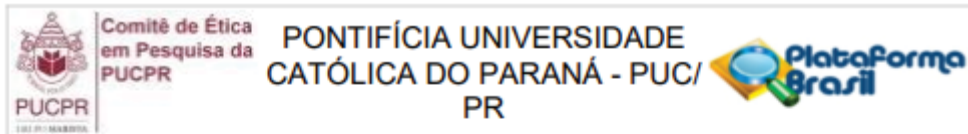
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 22 de Julho de 2018

Assinado por:
 maria cristina sartor
 (Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.080-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e Reação Cutânea Adversa Associada ao Uso de Drogas Antiepilépticas.

Pesquisador: Carlos Eduardo Soares Silvado

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 78738517.0.3001.0020

Instituição Proponente: Associação Paranaense de Cultura - PUCPR

Patrocinador Principal: Johns Hopkins University School of Medicine
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.498.632

Apresentação do Projeto:

Reações de hipersensibilidade a drogas são um importante problema clínico, afetando mais de 7% da população geral (GOMES, 2005) e

responsáveis por até 3% das internações hospitalares (FRIEDMANN, 2010). Apresentam um espectro bastante variável, tendo suas formas mais

raras e severas incidência de 1 a 2 a cada milhão de habitantes. Várias medicações estão associadas a estas reações graves, sendo as drogas antiepilépticas (DAEs) responsáveis por 16% dos casos. Dentre estas, as mais comumente relacionadas são fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e lamotrigina (RZANY, 1999). Pele e mucosa são os sítios mais acometidos nas reações mediadas por mecanismos imunológicos (GRUCHALLA,

2003). Nos casos mais graves associam-se sintomas sistêmicos como hepatite, insuficiência renal, sangramento gastrointestinal, pneumonite,

supressão de medula óssea e até mesmo morte (ROUJEAU, 2005). Reação cutânea adversa (RCA) é a reação adversa a drogas mais relatada,

correspondendo a cerca de 30% dos casos, com incidência de 2% das internações hospitalares. Em sua maioria corresponde a manifestações leves

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155

Bairro: Prado Velho

CEP: 80.215-901

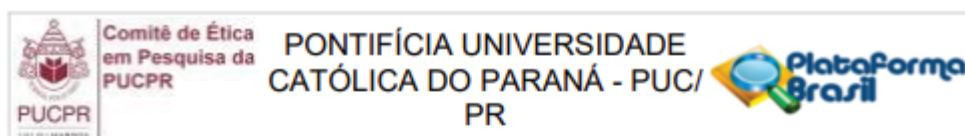
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3271-2103

Fax: (41)3271-2103

E-mail: nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 3.498.632

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_INFANTIL.pdf	12/12/2017 12:20:46	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_A_PENDENCIAS.docx	10/10/2017 21:59:21	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	qualificacao_pesquisadores.pdf	29/09/2017 16:40:10	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	Folha_de_coleta_de_dados.doc	16/09/2017 17:21:55	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	materialilustrativo.pdf	16/09/2017 17:21:21	tallulah spina tensini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 09 de Agosto de 2019

Assinado por:
Ana Carla Efig
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e Reação Cutânea Adversa Associada ao Uso de Drogas Antiepilépticas.

Pesquisador: Carlos Eduardo Soares Silvado

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 78738517.0.3002.0097

Instituição Proponente: ASSOCIACAO HOSPITALAR DE PROT INFANCIA DR RAUL CARNEIRO

Patrocinador Principal: Johns Hopkins University School of Medicine
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.475.750

Apresentação do Projeto:

Associação entre Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e Reação Cutânea Adversa Associada ao Uso de Drogas Antiepilépticas

Pesquisador: Tallulah Spina Tensini

Orientador: Carlos Eduardo Soares Silvado

Projeto de pesquisa para elaboração de tese a ser apresentada à Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna para a obtenção do título de Doutor.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS DA PESQUISA:

GERAL: Identificar se existe associação entre reação cutânea adversa (RCA) a drogas antiepilépticas

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070
Bairro: Água Verde **CEP:** 80.250-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3310-1416 **Fax:** (41)3310-1416 **E-mail:** comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



Continuação do Parecer: 3.475.750

Outros	Dr_Carlos_Cajuru2.jpg	05/09/2018 11:58:15	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	Dr_Alfredo_HPP2.jpg	05/09/2018 11:57:53	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	Emenda_ao_projeto.doc	02/05/2018 10:22:26	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	Traducao_declaracao_de_ausencia_de_Custos_Dra_Maria_Bettinotti.doc	02/05/2018 10:20:41	tallulah spina tensini	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaration_of_Absence_of_Costs_signed.pdf	02/05/2018 10:20:12	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_A_PENDENCIAS_2.pdf	12/12/2017 12:30:58	tallulah spina tensini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_ASSENTIMENTO_JUVENIL.pdf	12/12/2017 12:26:12	tallulah spina tensini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COM_CORRECOES.pdf	12/12/2017 12:24:58	tallulah spina tensini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_ASSENTIMENTO_INFANTIL.pdf	12/12/2017 12:20:46	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_A_PENDENCIAS.docx	10/10/2017 21:59:21	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	qualificacao_pesquisadores.pdf	29/09/2017 16:40:10	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	Folha_de_coleta_de_dados.doc	16/09/2017 17:21:55	tallulah spina tensini	Aceito
Outros	materialilustrativo.pdf	16/09/2017 17:21:21	tallulah spina tensini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 30 de Julho de 2019

Assinado por:
NILTON KIESEL FILHO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070
Bairro: Água Verde CEP: 80.250-060
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3310-1416 Fax: (41)3310-1416 E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

ANEXO 4 – Metodologia utilizada para a extração de DNA

1) Extração por *salting-out*.

LISE DE CÉLULAS:

- Descongelar as amostras e adicionar RSB 1x (POPBM006-Ítem 1)
- Centrifugar por 3 min a 3500 rpm. Desprezar o sobrenadante em frasco com tampa para correto descarte (repetir esta etapa quantas vezes for necessária), até que visualize o botão leucocitário.
- (opcional) Adicionar 1mL de água pura e centrifugar por 3 min a 3500 RPM. Homogenizar com ponteira e transferir para um microtubo de 1.5mL, devidamente identificado.
- Armazenar no freezer a -20° até a etapa de extração de DNA.

EXTRAÇÃO DE DNA

- Retirar o microtubo com botão leucocitário. Se necessário, lavar com 1mL de água Miliq.
- Adicionar 70 µL de proteinase K 10mg/mL, 40 µL de SDS 20 % e 250µL de água pura.
- Levar ao Banho Seco a 65 ° C por 20 min. Agitar em vórtex e incubar por mais 20 minutos. Retirar do bloco e deixar atingir temperatura ambiente antes prosseguir.
- Acrescentar 150 µL de NaCl 5M, agitar em vórtex por 20 segundos.
- Centrifugar 10 min. a 13000 rpm.
- Transferir o sobrenadante para um novo tubo 1,5mL, acrescentar 700µL de etanol absoluto, inverter gentilmente várias vezes até precipitar o DNA.
- Centrifugar 10 minutos a 12000 rpm.
- Descartar o sobrenadante e adicionar 1mL de etanol 70%. Agitar em vórtex.
- Centrifugar por 3 min. a 12000 rpm
- Descartar o sobrenadante e secar no banho seco (tampa aberta).
- Adicionar 100 µL de TE (POPBM006-Ítem 11)
- Levar a estufa a 40 ° C por 3 dias.

Após, a amostra é submetida a análise em espectrofotômetro com a finalidade de saber sua concentração e grau de pureza. Amostras com relação $\lambda_{260}/\lambda_{280}$ entre 1,65 a 2,0 são consideradas satisfatórias e são armazenadas em freezer (-20°C) para posterior uso para realizar PCR. As amostras com $\lambda_{260}/\lambda_{280}$ inferior a 1,65 são purificadas.

- Adicionar 100 μL de TE (POPBM006-Ítem 11)
- Levar a estufa a 40 °C por 3 dias.

Após, a amostra é submetida a análise em espectrofotômetro com a finalidade de saber sua concentração e grau de pureza. Amostras com relação $\lambda_{260}/280\text{nm}$ entre 1,65 a 2,0 são consideradas satisfatórias e são armazenadas em freezer (-20°C) para posterior uso para realizar PCR. As amostras com $\lambda_{260}/280\text{nm}$ inferior a 1,65 são purificadas.

Dosagem das amostras de DNA

- Zerar o espectrofotômetro com 495 μL de água miliQ, indicando a tecla DNA.
- Aguardar a leitura.
- Acrescentar 5 μL da amostra, passar cuidadosamente no vórtex.
- Colocar a cubeta no aparelho. Apertar tecla DNA. Aguardar a leitura
- Anotar a concentração e a relação $\lambda_{260}/280\text{nm}$.
- Lavar a cubeta por no mínimo 3 vezes com pisset. Verter no papel toalha para retirar o excesso de água, secar com lenço de papel a área externa.
- Após o término das dosagens, lavar e secar bem a cubeta e guardá-la na caixinha.
- No aparelho apertar tecla Stop e desligá-lo.

2) Extração de DNA por BIOPUR Kit Extração Mini Spin Plus®

Extração de DNA genômico de 200 µL de sangue total humano ou de mamífero

1) Adicionar 25 µL de Proteinase K e 200 µL de amostra biológica (sangue, fluídos corporais ou buffy coat proveniente de 1mL de sangue) em um microtubo de centrifugação de 1,5 mL (não fornecido no kit).

* Para amostras com volume menor que 200 µL, completar o volume com PBS 1X.

* Se estiver purificando DNA viral, recomenda-se utilizar 200 µL de soro ou plasma.

* Se for utilizar cultura celular, resuspending até 5×10^6 células em um volume final de 200 µL de PBS 1X.

2) Adicionar 200 µL de Tampão de Lise S e homogeneizar vigorosamente em vórtex (10 a 20 segundos).

NOTA: esta etapa a homogeneização vigorosa é importante para obter um alto rendimento e pureza de DNA.

3) Incubar os microtubos a 56°C por 15 minutos.

O lisado deve se tornar amarronzado durante a incubação. Aumentar o tempo de incubação com Proteinase K (até 30 minutos) e homogeneizar em vórtex uma ou duas vezes vigorosamente durante a incubação se estiver processando amostras antigas ou amostras de sangue com coágulos.

4) Adicionar 210 µL de Etanol (96-100%) e homogeneizar em vórtex.

5) Transferir toda a mistura para o Tubo Spin S. Centrifugar por 1 minuto a 11.000 x g.

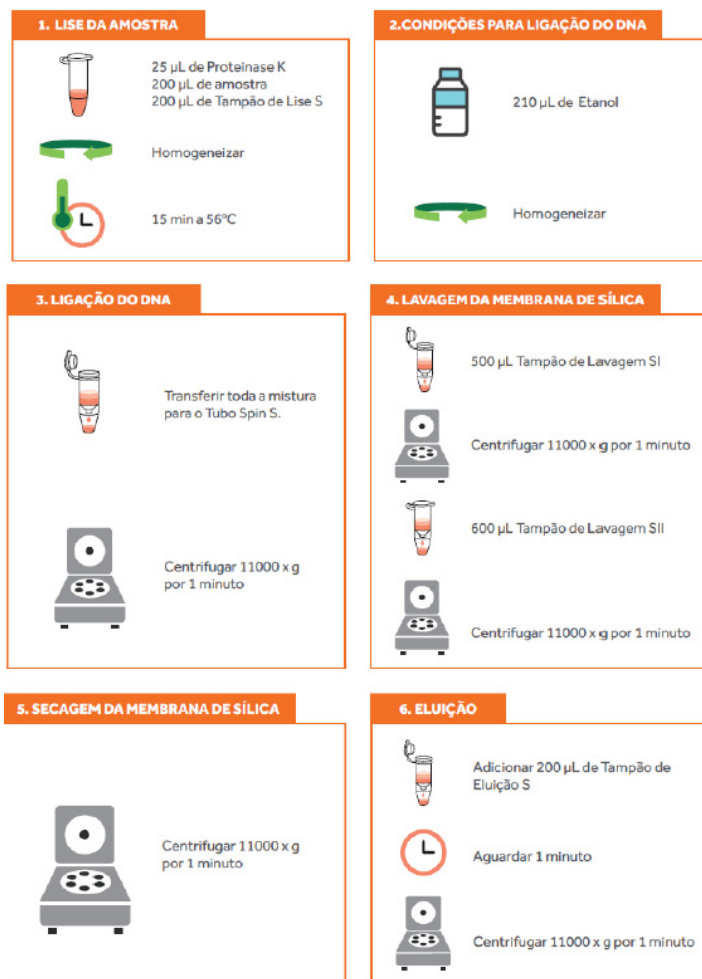
Se as amostras não passarem completamente pelo tubo-filtro, repetir o passo de centrifugação com uma velocidade maior (até 15.000 x g). Descartar o Tubo de Coleta com o filtrado.

6) Colocar o tubo-filtro sob um novo Tubo de Coleta e adicionar 500 µL de Tampão de Lavagem SI. Centrifugar por 1 minuto a 11.000 x g. Descartar o Tubo de Coleta com o filtrado.

7) Colocar o tubo-filtro sob um novo Tubo de Coleta e adicionar 600 µL de Tampão de Lavagem SII. Centrifugar por um minuto a 11.000 x g. Descartar somente o filtrado e reutilizar o Tubo de Coleta.

8) Colocar o tubo-filtro novamente sob o Tubo de Coleta e centrifugar por um minuto a 11.000 x g (o etanol residual é removido durante este passo).

9) Colocar o tubo-filtro em um Tubo de Eluição S e adicionar 200 µL de Tampão de Eluição S previamente aquecido (56°C). Dispensar o tampão diretamente sobre a membrana de sílica. Incubar por 1 minuto à temperatura ambiente. Centrifugar por 1 minuto a 11.000 x g.



ANEXO 5 – Trabalhos publicados e aceitos

■ Original article

Epileptic Disord 2021; 23 (3): 1-10Epileptic
Disorders

Cutaneous adverse reactions associated with antiseizure medication: clinical characteristics and implications in epilepsy treatment

Tallulah Spina Tensini^{1,2}, Cristina Q. C. Von Glehn³, Maria P. Bettinotti⁴, Brian Iglehart⁵, Luciano de Paola¹, Alfredo Lohr⁵, Marcelo Rodrigues⁶, Fernando Spina Tensini¹, Vera L. Braatz⁷, Carlos E. S. Silvado¹

¹Neurology Department, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

²Pequeno Príncipe School of Medicine, Curitiba, Brazil

³Immunogenetics Laboratory, Cajuru University Hospital, Curitiba, Brazil

⁴Immunogenetics Laboratory, Johns Hopkins University School of Medicine, USA

⁵Neuropediatrics Department, Pequeno Príncipe Hospital, Curitiba, Brazil

⁶Pediatric Critical Care Department, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

⁷Neurology Department, Hospital São José, Joinville, Brazil

Received September 14, 2020;
Accepted January 2, 2021

ABSTRACT

Objective. To describe the clinical characteristics of cutaneous adverse reactions and cross-sensitivity induced by antiseizure medications and compare the pattern of use of antiseizure medications in patients with epilepsy according to skin rash history.

Methods. We analysed patients with a history of skin rash presenting for up to 12 weeks after initiating antiseizure medication. The history of skin rash was verified by medical charts, interviews, and identification of skin lesions by patients based on illustrative images. The minimum follow-up period was eight months. The control group comprised epilepsy patients with regular antiseizure medication use for at least 12 weeks without skin rash. We included 109 cases and 99 controls.

Results. The median (interquartile range) period from the index rash was six years (2-11). Carbamazepine was the trigger medication in 48% of cases and induced skin rashes in all patients with cross-sensitivity and carbamazepine exposure. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, or drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms affected 36% of cases. Carbamazepine- or oxcarbazepine-induced maculopapular exanthema occurred earlier (median: one week) than that induced by other antiseizure medications (median: three weeks) ($p=0.006$). Cross-sensitivity was more common in patients with at least one episode of Stevens-Johnson syndrome (29%) and Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap (50%) than in patients with maculopapular exanthema (8%) ($p=0.01$). Although most cases were mild, the pattern of antiseizure medication use differed from that of controls, with a lower proportion of antiseizure medication typically associated with severe cutaneous adverse reactions (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, oxcarbazepine, and lamotrigine) ($p<0.001$). Most cases exposed to high-risk medication, however, did not develop cross-sensitivity.

Significance. Cutaneous adverse reaction history may influence antiseizure medication use. Cross-sensitivity is more common in severe cases and most patients are affected by mild, self-limited skin rashes. Further research should consider the relevance of mild skin rashes in lifelong epilepsy treatment.

Key words: antiseizure medication, cutaneous adverse reaction, cross-sensitivity, epilepsy, antiepileptic.

• **Correspondence:**
Tallulah Spina Tensini
Rua General Carneiro
1103/102,
Centro, Curitiba, PR,
80060-150, Brazil.
<tallulahspina@gmail.com>

IEC 2021 Abstract Review Results

1 mensagem

ILAE Abstracts <abstracts@epilepsycongress.org>
Para: "tallulahspina@gmail.com" <tallulahspina@gmail.com>

28 de abril de 2021 11:04

Dear Tallulah,

On behalf of the Scientific and Organising Committee of the 34th International Epilepsy (IEC) Virtual, 2021, we are happy to inform you that your abstract "**HLA-A*31:01 and HLA-B*15:02 are not associated with cutaneous adverse reactions induced by aromatic antiseizure medication in a Brazilian population**" has been accepted for a **poster presentation** at the congress.

IMPORTANT INFORMATION FOLLOWING – PLEASE READ CAREFULLY AND FOLLOW THE INSTRUCTIONS

Failure to do so may result in removal of your abstract from the congress and exclusion from publication in *Epilepsia*.

1. REGISTRATION:

The presenting author **must register for the congress** for finalisation of the abstract and to ensure consideration of publication of the abstract in *Epilepsia*.

Non-registered authors will be removed from the programme and will be excluded from publication.

[Click here to register for the congress](#) – early bird discounted registration fees are available until **21 May 2021**.

IF YOU DO NOT REGISTER FOR THE CONGRESS BEFORE 18 JUNE 2021, YOUR ABSTRACT WILL AUTOMATICALLY BE WITHDRAWN FROM THE CONGRESS AND WILL NOT BE PUBLISHED IN *EPILEPSIA*.

If for any reason you cannot attend the congress, please let us know immediately by contacting abstracts@epilepsycongress.org. Failure to do so may result in any future abstracts not being considered for future ILAE-IBE congresses.