



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARGARIDA VEIGA ROSA**

***REACÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS:  
ASPECTOS CLÍNICOS, FISIOPATOLÓGICOS  
E DE DIAGNÓSTICO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
MARGARIDA GONÇALO  
RICARDO VIEIRA**

**10/2009**

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de deixar aqui o meu agradecimento a todos aqueles que tornaram possível este trabalho.

Agradeço especialmente à Dr.<sup>a</sup> Margarida Gonçalo pelo apoio imprescindível e pela doura e rigorosa orientação no desenvolvimento do presente Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina.

## ÍNDICE

RESUMO / <i>ABSTRACT</i> .....	3
ABREVIATURAS.....	7
1. INTRODUÇÃO .....	8
2. DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES .....	10
2.1 Definições.....	10
2.2 Classificações .....	11
2.2.1. Reacções do tipo A, B, C e D.....	11
2.2.2. Reacções imunológicas e não-imunológicas.....	13
2.3 Limitações .....	14
3. FISIOPATOLOGIA.....	15
3.1 Factores de risco.....	15
3.2 Reacções de hipersensibilidade – mecanismos propostos .....	18
4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	23
4.1 Reacções imediatas .....	23
4.1.1. Urticária, angioedema e anafilaxia .....	24
4.2 Reacções retardadas .....	25
4.2.1. Dermatite de contacto alérgica .....	26
4.2.2. Síndrome <i>Baboon</i> .....	26
4.2.3. Reacções de fotossensibilidade .....	27
4.2.4. Exantema maculopapular .....	28
4.2.5. Síndrome de hipersensibilidade a fármacos .....	28
4.2.6. Pustulose exantemática aguda generalizada.....	29
4.2.7. Eritema pigmentado fixo.....	29
4.2.8. Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica.....	30
5. DIAGNÓSTICO .....	32
5.1 Avaliação clínica .....	32
5.2 Avaliação laboratorial .....	34
6. TRATAMENTO / MEDIDAS GERAIS.....	39
7. COMENTÁRIOS FINAIS .....	41
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44

# REACÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS: ASPECTOS CLÍNICOS, FISIOPATOLÓGICOS E DE DIAGNÓSTICO

*Margarida Veiga Rosa*

## RESUMO:

As reacções adversas a fármacos são respostas nocivas e inesperadas que ocorrem após administração de fármacos, usados na via adequada e dose habitual. A pele é um dos órgãos mais frequentemente atingidos por estas reacções adversas, que representam uma importante causa de morbidade e mortalidade.

Pretende-se com o presente estudo realizar uma revisão dos padrões clínicos mais frequentes de reacções cutâneas adversas a fármacos, sua fisiopatologia, métodos de diagnóstico e tratamento.

A maioria destas reacções são previsíveis, quer pelo mecanismo farmacológico ou quer pelas características de metabolização do indivíduo, outras são idiossincráticas, envolvendo diferentes tipos de reacções de hipersensibilidade. Consequentemente, têm um amplo espectro clínico, podendo manifestar-se apenas como prurido ou desencadear situações potencialmente fatais, como a necrólise epidérmica tóxica. São habitualmente causadas por fármacos largamente utilizados como os antibióticos, anti-inflamatórios não-esteróides, antiepilépticos e o alopurinol.

Manifestam-se sob uma grande variedade de padrões dermatológicos. Umas têm início imediato, como a urticária e o angioedema e são dependentes da desgranulação mastocitária.

A maioria é de início retardado (exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidade a fármacos, pustulose exantemática aguda generalizada, eritema pigmentado fixo e necrólise epidérmica tóxica), estando dependentes sobretudo linfócitos T específicos. Estes são, estimulados quando o fármaco ou um metabolito, que se comporta como um hapteno, é

apresentado pela célula apresentadora de antigénios ou em que o fármaco activa o receptor do linfócito T por um mecanismo semelhante a uma acção farmacológica (conceito *pi*).

A diversidade clínica torna o seu diagnóstico diferencial um verdadeiro desafio. O reconhecimento e diagnóstico precoces destas reacções e a identificação do fármaco causal e mecanismo fisiopatológico subjacente, são fundamentais para garantir um tratamento mais eficaz e seleccionar o meio de diagnóstico mais adequado.

O diagnóstico de hipersensibilidade farmacológica baseia-se fundamentalmente na avaliação clínica e sua relação cronológica com a exposição, eventualmente apoiado em testes *in vitro*, como a pesquisa de IgE específica ou marcadores de desgranulação mastocitária, na hipersensibilidade imediata, e testes de activação linfocitária na hipersensibilidade retardada, e, ainda, em testes cutâneos de leitura imediata (*prick test*) ou tardia (*patch test* e os testes intradérmicos). Pontualmente podem realizar-se testes de provocação oral. Contudo, estes exames são limitados e incompletamente estandardizados, não havendo nenhum teste diagnóstico isolado capaz de confirmar todos os tipos de hipersensibilidade medicamentosa.

Em resumo, estas reacções cutâneas adversas apresentam um amplo espectro de padrões clínicos reflectindo a complexidade dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, alguns ainda não totalmente esclarecidos.

### **PALAVRAS-CHAVE:**

Reacção Cutânea Adversa a Fármaco; Toxidermia; Hipersensibilidade medicamentosa; Reacções imediatas; Alergia medicamentosa; Reacções retardadas a fármacos; Testes cutâneos; Testes de diagnóstico *in vitro*.

# **ADVERSE DRUG REACTIONS: CLINICAL ASPECTS, PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS**

*Margarida Veiga Rosa*

## **ABSTRACT:**

*Adverse drug reactions are unexpected responses to drug used through the correct route and in correct doses. Skin is one of the most frequently affected organs, representing an important cause of morbidity and mortality.*

*The objective of the present study is to perform a review on most common clinical patterns of cutaneous adverse drug reactions, their pathophysiology, diagnosis and treatment.*

*Most of these reactions are predictable, either by its pharmacological mechanism or by the individual metabolic characteristics. Other reactions are idiosyncratic and involve different types of hypersensitivity mechanisms. Therefore, there is a wide clinical spectrum of skin reactions, with manifestations that range from pruritus to potential life-threatening eruptions, such as toxic epidermal necrolysis. They are usually caused by common drugs, such as antibiotics, non-steroidal anti-inflammatories, anticonvulsants and allopurinol.*

*Manifestations occur in a great variety of dermatologic patterns. Immediate reactions as urticaria and angioedema are dependent on mast cell degranulation. The most frequent are delayed reactions, as maculopapular exanthema, drug hypersensitivity syndrome, acute generalized exanthematic pustulosis, fixed drug eruption and toxic epidermal necrolysis, where specific T cells are involved. They are stimulated by the drug or one of its metabolites presented by an antigen presenting cell, or by direct activation of the T-cell receptor by the drug as in a pharmacological interaction (pi concept).*

*Clinical diversity makes differential diagnosis a real challenge. An early recognition and suspension of the causal drug and the knowledge of the mechanisms involved are fundamental*

*in order to ensure the most effective treatment and the choice of the most appropriate diagnostic tests.*

*The diagnosis of drug hypersensitivity is based mainly on clinical evaluation and temporal relation with drug exposure. It can be supported by in vitro tests, such as drug specific IgE or mast cell degranulation markers in immediate hypersensitivity, and drug specific T cell activation in delayed hypersensitivity, or skin tests of the immediate (prick test) or delayed type (patch test and intradermal tests).*

*In summary, cutaneous adverse drug reactions present with diverse clinical patterns, reflecting the complexity of pathophysiologic mechanisms involved, some of which are not yet completely understood.*

**KEY-WORDS:**

*Cutaneous adverse drug reaction, Drug eruption, Drug toxicity; Immediate drug hypersensitivity; Drug allergy; Delayed drug eruptions; Drug skin tests; in vitro tests.*

## ABREVIATURAS

Ag – antigénio

AINEs – anti-inflamatórios não-esteróides

ANA – anticorpo anti-nuclear

BMA – *British Medical Association*

CMH – complexo major de histocompatibilidade.

DRESS – *drug-related eosinophilia with systemic symptoms*

EBV – Epstein-Barr vírus

HLA – *human leukocyte antigen*

HHV – herpes humano vírus

IgE – imunoglobulina E

JAMA – *Journal of the American Medical Association*

LES – lúpus eritematoso sistémico

NET – necrólise epidérmica tóxica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – proteína C reactiva

PEAG – pustulose exantemática aguda generalizada

RAF – reacção adversa a fármaco

RAST – *radioallergosorbent test*

RCAF – reacção cutânea adversa a fármaco

SDRA – síndrome de dificuldade respiratória aguda

SDRIFE – *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*

SHF – síndrome de hipersensibilidade a fármacos

SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida

SMX – sulfametoxazol

SSJ – síndrome de Stevens-Johnson

TMP – trimetoprim

UV – ultra-violeta

VIH – vírus imunodeficiência humana

VS – velocidade de sedimentação

## 1. INTRODUÇÃO

As reacções adversas a fármacos (RAF) são uma causa importante de morbidade e mortalidade, sendo a causa mais comum de iatrogenia. De acordo com uma meta-análise das RAF em doentes hospitalizados nos EUA, publicada no JAMA em 1998, a incidência total de RAF graves foi de 6,7%, das quais 0,32% foram fatais. Um estudo britânico realizado em 2004 concluiu que 6,5% dos doentes hospitalizados apresentavam uma RAF, dos quais 80% tinham a RAF como motivo de internamento. Este estudo atribui ainda a estas reacções 4% da ocupação de camas nas enfermarias. Dos doentes internados com RAF, 2% acabaram por falecer, o que se traduziu numa mortalidade de 0,15% (BMA, 2006).

As reacções cutâneas adversas a fármacos (RCAF) revestem-se de particular interesse na medida em que são as RAF mais frequentemente relatadas, ocorrendo em 10% a 20% dos doentes internados e em cerca de 7% da população em geral (Schnyder, 2009). Segundo um estudo realizado em 2005 por Mockenhaupt, *in* Merk, 26% dos adultos têm uma reacção cutânea a um fármaco alérgica ou pseudo-alérgica durante a vida (Merk, et al., 2007). Um estudo português indicou que 31% dos doentes com uma RAF apresentavam manifestações cutâneas (Gonçalves, 2009).

A fisiopatologia das RCAF é complexa, envolvendo diversos mecanismos imunológicos e não-imunológicos ainda não totalmente conhecidos (Schnyder, et al., 2009).

As RCAF têm um espectro amplo, podendo apresentar-se como manifestações simples, por exemplo prurido ou pigmentação cutânea, até reacções graves com risco de vida, como o síndrome de hipersensibilidade a fármacos (SHF), o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a necrólise epidérmica tóxica (NET). O SHF é estimado entre 1 em 10 000 a 1 em 1000 casos na população em geral; quanto à incidência do SSJ/NET, estima-se que ocorram 2 a 3 casos por milhão de habitantes por ano (Martin, et al., 2008).

As causas mais comuns de iatrogenia medicamentosa verificam-se com grupos de fármacos largamente utilizados, como os antibióticos (principalmente as sulfonamidas e as aminopenicilinas) e os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), quer na sua aplicação tópica quer sistémica, os antiepilépticos (fenitoína, ácido valpróico, fenobarbital, carbamazepina) e o alopurinol (Figueiredo, et al., 1989; Fernandes, et al., 2000; Roychowdhury, et al., 2005). A incidência mais elevada de RCAF nos países orientais relaciona-se provavelmente com o uso de medicamentos tradicionais (Martin, et al., 2008).

Quadro 1: Percentagem de RCAF graves em diferentes países

	<b>Itália</b>	<b>França</b>	<b>China</b>	<b>Índia</b>
<b>SSJ</b>	55,32	10	41,82	35
<b>NET</b>	10,63	-	10,91	45
<b>SHF</b>	-	50	18,18	10

*Adaptado de:* Martin T, Hui L (2008) Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J 121(8): 756-761

Quadro 2: Principais fármacos responsáveis por RCAF graves em diferentes países

<b>Fármacos</b>	
<b>China</b>	<i>Antibióticos, antiepilépticos, medicamentos tradicionais chineses, analgésicos, fármacos anti-reumáticos</i>
<b>Índia</b>	<i>Anticonvulsivantes, AINEs, antibióticos, medicamentos ayurvédicos</i>
<b>Itália</b>	<i>AINEs, fármacos anti-reumáticos, antibióticos antiepilépticos</i>

Os fármacos mais frequentemente implicados estão em itálico.

*Adaptado de:* Martin T, Hui L (2008) Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J 121(8): 756-761

As RAF em geral, e em particular as RCAF, podem ser devidas a causas potencialmente evitáveis, como a falha no diagnóstico, prescrição de um fármaco não indicado ou em dose inadequada, desconhecimento de condições médicas, genéticas ou alérgicas, auto-medicação, não cumprimento do esquema posológico ou interações não previsíveis com outros fármacos. Os efeitos de um fármaco nunca são previsíveis com absoluta certeza, estando sempre inerente um risco para o doente, que deve contudo ser minimizado. Para tal, devem ser sempre cumpridos os critérios de boa prescrição medicamentosa.

## 2. DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES

### 2.1 Definições

Segundo a OMS (1972), uma reacção adversa a fármaco (RAF) é uma reacção nociva e inesperada a um fármaco, que ocorre com doses habitualmente utilizadas na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma patologia específica ou para modificação de uma função fisiológica (Delamothe, 1992). O INFARMED acrescenta à definição clássica a suspeita denexo de causalidade entre a ocorrência adversa e a utilização do fármaco (INFARMED, 2009). Outro aspecto importante, referido por Roychowdhury, é a possibilidade de utilização inadequada da via de administração, como seja a ingestão de um fármaco para uso tópico (Roychowdhury, et al., 2005). A RAF pode ser devida apenas a um fármaco ou a uma combinação de fármacos; pode ser um ainda um efeito secundário conhecido ou um evento nunca antes descrito. Este último aspecto é importante para distinguir uma RAF de um efeito adverso, que é um efeito indesejado que ocorre durante a toma de um fármaco, mas que pode ou não estar relacionado com a toma do mesmo (BMA, 2006). É de notar que qualquer uma das definições não exclui a possibilidade de sobredosagem ou uso inadequado do fármaco. Sendo assim, sempre que um doente sob terapêutica medicamentosa desenvolva uma exacerbação da sua patologia de base ou um novo problema médico, deve ser incluída a hipótese de RAF no diagnóstico diferencial (Schnyder, 2009).

Uma RAF é considerada grave quando é fatal, põe em risco a vida, motiva ou prolonga a internamento hospitalar, causa incapacidade temporária ou persistente, anomalia congénita ou malformações ou é clinicamente significativa (Delamothe, 1992; BMA, 2006).

A maioria das RAF afecta a pele, designando-se reacções cutâneas adversas a fármacos (RCAF) ou toxidermias (Roychowdhury, et al., 2005). Estas podem ser causadas pela ingestão, uso parentérico ou aplicação tópica de um fármaco. Podem incluir vários padrões

morfológicos, reproduzindo praticamente todos os tipos de lesões dermatológicas (Barbaud, 2007). As RCAF mais graves são a anafilaxia, o síndrome de hipersensibilidade a fármacos (SHF, sinónimo de DRESS - *drug-related eosinophilia with systemic symptoms*), a necrólise epidérmica tóxica (NET) e o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Os termos “alergia”, “hipersensibilidade” e “ reacção alérgica” a um fármaco estão interligados, contudo não se tratam de sinónimos, pelo que é importante esclarecer o seu significado preciso. Reacção a um fármaco é toda a reacção resultante da administração de um fármaco, independentemente da sua patogenia. Hipersensibilidade a um fármaco trata-se de uma resposta do sistema imunitário ao agente farmacológico num doente sensibilizado. Reacção alérgica a um fármaco está restrita a uma reacção específica mediada por IgE, representando apenas uma pequena fracção de todas as RAF imunologicamente mediadas (Svensson, et al., 2000; Riedl, et al., 2003).

## 2.2 Classificações

As RAF podem ser classificadas de acordo com: o tipo (A, B, C e D), o mecanismo fisiopatológico (imunológicas/não-imunológicas), a gravidade (ligeiras/graves) e a relação temporal entre o início da medicação e a ocorrência da reacção (imediatas, aceleradas e tardias).

### 2.2.1. Reacções do tipo A, B, C e D

Segundo Rawlins e Thompson, as RAF são classificadas em quatro grupos: reacções do tipo A, comuns (aproximadamente 80%) e devidas às propriedades farmacológicas ou tóxicas conhecidas do medicamento, sendo portanto previsíveis; reacções do tipo B são raras e imprevisíveis, ocorrendo apenas nos indivíduos susceptíveis; reacções do tipo C, associadas a

terapêuticas crónicas (*eg*, dependência de benzodiazepinas); e reacções do tipo D, relacionadas com efeitos carcinogénicos ou teratogénicos (Schnyder, 2009).

As reacções a fármacos do tipo A são dose-dependentes e reversíveis com a suspensão do fármaco. Pelo contrário, as reacções do tipo B, habitualmente mediadas por mecanismos imunes específicos (IgE, células T, ou raramente por imuno-complexos), não são dependentes da dose nem estão relacionadas com as propriedades do fármaco. Existe ainda um grupo particular de reacções do tipo B, sem o envolvimento do sistema imune específico (5% a 10%) mas que simulam as reacções de hipersensibilidade. Estas podem ser sub-classificadas em pseudo-alergia, idiosincrasia ou intolerância.

As reacções pseudo-alérgicas resultam da activação directa de mastócitos e sua desgranulação por fármacos (opiáceos, vancomicina) ou meios de contraste radiológico. Estas reacções podem ser clinicamente indistinguíveis da hipersensibilidade tipo I (ou imediata), mas não são mediadas por IgE específica. Normalmente, requerem doses maiores de fármaco do que as verdadeiras reacções alérgicas mediadas por IgE (Schnyder, 2009).

Reacções idiosincráticas são aquelas em que há uma resposta qualitativa exagerada, não explicada pela acção farmacológica do princípio activo em causa; ocorrem apenas numa pequena percentagem da população, como por exemplo nos indivíduos com deficiência na enzima metabolizadora do fármaco. Uma situação clássica de idiosincrasia é a hemólise induzida por fármacos em doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

A intolerância a fármacos é descrita como um limiar de tolerância diminuído relativamente à acção farmacológica do agente, como por exemplo na ocorrência de acufenos após a toma única de dose baixa de ácido acetilsalicílico (Riedl, et al., 2003).

### 2.2.2. Reacções imunológicas e não-imunológicas

Como já foi referido, as RAF podem ser classificadas, quanto à sua etiologia, em dois grandes grupos: imunológicas e não-imunológicas.

As reacções cutâneas a fármacos são maioritariamente (75-80%) causadas por efeitos não-imunológicos, do tipo A, previsíveis. As restantes (20-25%) são devidas a efeitos imprevisíveis, podendo ou não ser mediadas imunologicamente.

As reacções mediadas imunologicamente representam 15% de todas as reacções a fármacos e constituem a verdadeira hipersensibilidade a um fármaco (Kränke, et al., 2009). Podem tratar-se de reacções de hipersensibilidade do tipo I, II, III ou IV, de acordo com a classificação de Gell e Coombs (descrita detalhadamente no capítulo 3.2 - Reacções de Hipersensibilidade).

Quadro 3 – RAF Imunológicas e Não-imunológicas

Reacções Imunológicas a Fármacos		Exemplos
Reacção tipo I (imediate)		Anafilaxia por antibiótico $\beta$ -lactâmico
Reacção tipo II (citotóxica)		Anemia hemolítica por penicilina
Reacção tipo III (complexos-imunes)		Doença do soro por globulina anti-timócito
Reacção tipo IV (retardada, mediada por células T específicas do fármaco/metabolito)		Dermatite de contacto por anti-histamínico tópico
	• <i>Thelper</i> 1e 2	Exantema morbiliforme por sulfonamidas
	• T citotóxicas//Fas/Fas-ligando	SSJ, NET
	• T produtoras de IL-8//CXCL8	PEAG
	• Outras	LES induzido por fármacos Síndrome de hipersensibilidade aos antiepilépticos
Reacções Não-imunológicas a Fármacos		
Previsíveis		
Efeitos secundários farmacológicos		Xerostomia por anti-histamínicos de 1ª geração
Alteração da flora comensal		Candídiase durante antibioterapia
Interações fármaco-fármaco		Convulsões por teofilina durante terapêutica com eritromicina
Sobredosagem fármaco		Convulsões por excesso de lidocaína (Xilocaína)
Imprevisíveis		
Pseudo-alergia		Reacção anafilóide após injeção de radiocontraste
Idiosincrasia		Anemia hemolítica em doente com deficiência G6PD após terapêutica com primaquina
Intolerância		Acufenos após toma única de dose baixa de AAS

G6PD – glicose-6-fosfato desidrogenase; AAS – ácido acetilsalicílico.

Adaptado de: Riedl et al. (2003) Adverse drug reactions: types and treatment options. American Family Physician 68(9): 1781-90.

Uma classificação proposta por Levine, em 1994, tem em conta o intervalo de tempo entre a exposição ao fármaco e o início da reacção, considerando três tipos: imediata, acelerada e retardada. As reacções imediatas ocorrem dentro do período de 1 hora, por vezes até em minutos após a exposição ao fármaco; as reacções aceleradas surgem entre as 2 horas e as 48 horas após a administração do fármaco; as reacções retardadas, habitualmente de hipersensibilidade tipo IV, ocorrem mais de 48 horas depois do contacto com o fármaco (Gomes, 2005). Do ponto de vista clínico e de decisão terapêutica, interessa fundamentalmente distinguir entre hipersensibilidade imediata e retardada. (Kränke, et al., 2009).

Dado que a pele é o órgão mais importante no que respeita ao desenvolvimento das RAF imunológicas, particularmente as retardadas (Thong, et al., 2009), este estudo irá focar sobretudo essas reacções de hipersensibilidade e os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos nestas RCAF.

### **2.3 Limitações**

Apesar dos vários sistemas teóricos descritos na literatura, na prática é bastante difícil definir claramente qual o mecanismo subjacente, podendo até ocorrer vários mecanismos em simultâneo. Outro aspecto preponderante é a polimedicação, que conduz ao aumento da possibilidade de interacções farmacológicas ou reacções cruzadas. Ainda é preciso ter sempre em conta a própria variabilidade individual. Todos estes aspectos contribuem, no seu conjunto, para o aumento da complexidade fisiopatológica e dificultam a classificação objectiva de uma RCAF.

### 3. FISIOPATOLOGIA

#### 3.1 Factores de risco

Estudos epidemiológicos sugerem a existência de vários factores, do fármaco e do indivíduo, que aumentam o risco de desenvolvimento de uma RAF (Quadro 4).

Quadro 4 – Factores de Risco para Reacções Adversas a Fármacos

Reacções a Fármacos em geral	Reacções de Hipersensibilidade a Fármacos
Sexo feminino	Sexo feminino
Doença grave	Idade adulta
Insuficiência renal	Infecção HIV
Hepatopatia	Infecção viral concomitante
Polimedicação	Hipersensibilidade prévia a fármaco estruturalmente semelhante
SIDA	Asma
Infecção HHV	$\beta$ -bloqueantes
Alcoolismo	Polimorfismos genéticos específicos
LES	LES

LES – lúpus eritematoso sistémico; VIH – vírus imunodeficiência humana; HSV – herpes simplex vírus

*in* Riedl et al. (2003) Adverse drug reactions: types and treatment options. *American Family Physician* 68(9): 1781-90.

Os factores de risco mais importantes relacionados com o próprio fármaco são as suas propriedades químicas e o seu peso molecular. Fármacos maiores, com elevada complexidade estrutural (e.g., proteínas não-humanas) são mais provavelmente imunogénicos. A maioria dos fármacos têm um baixo peso molecular (inferior a 1000 daltons) e comporta-se como hapteno, ou seja, através da ligação a proteínas transportadoras, como a albumina, formam-se complexos químicos imunogénicos. Outro factor determinante nas RAF é a via de administração. As vias tópica, intra-muscular e endovenosa causam mais frequentemente reacções de hipersensibilidade. A terapêutica oral provoca habitualmente menor hipersensibilidade farmacológica (Riedl, et al., 2003).

Os factores de risco individuais específicos para o desenvolvimento de RCAF podem ser factores intrínsecos (género feminino, idade avançada, hipersensibilidade prévia a fármacos relacionados, polimorfismos genéticos), ou factores extrínsecos, como doença concomitante (patologia auto-imune, infecção viral).

Quanto ao género, a maioria dos estudos indica um risco maior de desenvolvimento de RCAF nas mulheres, que pode atingir os 60% (Martin, et al., 1998; Gonçalves, 2009).

Relativamente ao factor idade, há registo de RCAF em qualquer idade da vida. Vários estudos sugerem o aumento da incidência de RCAF com a idade. Essa tendência poderá estar relacionada com o maior uso de fármacos ou com a modificação das capacidades de metabolização e/ou excreção. Um estudo britânico de 1998, a faixa etária com maior risco de RAF situa-se entre os 30 e os 59 anos (Martin, et al., 1998), mas a *British Medical Association* (BMA), em 2006, aponta os 76 anos como idade média de ocorrência da RAF (BMA, 2006).

Recentemente foi demonstrada a forte associação genética entre determinados alelos HLA (*human leukocyte antigen*) e a maior susceptibilidade para o desenvolvimento de RCAF; contudo, a sua patogénese não é ainda bem conhecida (Martin, et al., 2008). Sabe-se que o HLAB\*5701 está associado à hipersensibilidade ao abacavir, especialmente quando combinado com HLADR7 e HLADQ3; o HLA-B\*5801 está relacionado com reacções cutâneas graves induzidas pelo alopurinol (SHF, SSJ, NET); o HLA-B\*1502 ao SSJ/NET induzido por carbamazepina mas não ao SHF pelo mesmo fármaco. Ainda esta última associação é observada frequentemente em indivíduos do sudoeste asiático, mas não em caucasianos (Hung, et al., 2006; Schnyder, 2009). É de referir que actualmente a pesquisa do HLA ainda é um exame demasiado dispendioso para poder ser utilizado rotineiramente (Pereira, et al., 2007).

Os factores endógenos podem alterar a farmacocinética nos seus diferentes níveis: absorção, distribuição, metabolização e excreção. As variações polimórficas genéticas individuais condicionam muitas vezes alterações metabólicas, em particular do sistema isoenzimático do citocromo P450 ou da N-acetiltransferase (“acetiladores lentos/ rápidos”). Um indivíduo com o fenótipo “acetilador lento” é menos eficiente do que um “acetilador

rápido” no que respeita à metabolização de certos fármacos, como antibióticos (sulfonamidas) ou anti-tuberculosos (isoniazida, hidralazina ou dapsona). Os doentes com SSJ/NET apresentam uma diminuição da capacidade de N-acetilação em comparação com os controlos normais, podendo sugerir-se que uma capacidade baixa de N-acetilação seja um factor predisponente para RCAF graves (Pereira, et al., 2007).

Factores considerados exógenos (uso concomitante de outros fármacos, a dieta, a ingestão de álcool) podem também influenciar eventualmente a farmacocinética e a farmacodinâmica. A maioria das interacções medicamentosas em dermatologia são farmacocinéticas (Tey, et al., 2008).

A existência de doença concomitante que interfira com a resposta imunoinflamatória ou de infecção viral concomitante pode também ser determinantes para o surgimento de RCAF.

Doentes com patologia auto-imune, como o LES, mostram também uma frequência aumentada de reacções de hipersensibilidade medicamentosa (Martin, et al., 2008).

Os doentes atópicos, apesar de não apresentarem uma maior taxa de sensibilização a fármacos, têm um risco aumentado de reacções alérgicas graves (Riedl, et al., 2003).

Um estudo de Gruchalla e Pirmohamed, *in* Merk, realizado em 2006, mostra que cerca de 30% dos doentes com fibrose quística apresentam sensibilidade à piperacilina, cefoxitina ou ticarcilina.

Mais de 80% dos doentes com mononucleose infecciosa (“doença da beijo”, infecção EBV), quando medicados com amoxicilina, desenvolvem um exantema morbiliforme (Merk, et al., 2007).

Um estudo efectuado por Fiszenson et al (2003), *in* Merk, revelou que 19% dos casos de RCAF ocorriam em doentes infectados com o VIH. Segundo Gruchalla e Pirmohamed (2006), *in* Merk, cerca de 80% dos doentes VIH-positivos medicados com TMP e SMX desenvolveram uma reacção de hipersensibilidade medicamentosa, enquanto estas ocorrem

apenas em 1-3% dos doentes VIH-negativos. Os doentes com SIDA apresentam um aumento significativo da incidência de RCAF graves, em particular SSJ e NET (Merk, et al., 2007).

A reactivação do HHV-6 pode facilitar o desenvolvimento do síndrome de hipersensibilidade a fármacos, nomeadamente por antiepilépticos (Martin, et al., 2008).

### 3.2 Reacções de hipersensibilidade – mecanismos propostos

As reacções de hipersensibilidade a um fármaco resultam da interacção entre o agente farmacológico e o sistema imunitário. A resposta imunológica requer uma sensibilização prévia do sistema imune seguida da formação de linfócitos T reactivos ou anticorpos específicos.

O sistema de classificação de reacções imunológicas mais comumente usado é o de Gell e Coombs que descreve os principais mecanismos que levam às manifestações clínicas da hipersensibilidade (Quadro 5).

Quadro 5 – Classificação de Gell e Coombs das Reacções de Hipersensibilidade a Fármacos

Reacção imune	Mecanismo	Manifestações clínicas	Duração da reacção
<b>Tipo I (anafilática, mediada por IgE)</b>	Complexo fármaco-IgE liga-se aos mastócitos, com libertação de histamina e outros mediadores activos	Urticária, asma, vômitos, diarreia, angioedema, anafilaxia	Minutos a horas após exposição ao fármaco
<b>Tipo II (citotóxica)</b>	Citotoxicidade mediada por Acs (IgM, IgG) que especificamente reconhecem o fármaco na sua superfície celular.	Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia	Variável
<b>Tipo III (complexos-imunes circulantes)</b>	Deposição tecidual de complexos imunes Ac-fármaco, com activação da cascata do complemento e inflamação	Doença do soro, febre, vasculite, artralguas, linfadenopatia, glomerulonefrite,	1 a 3 semanas após a exposição ao fármaco
<b>Tipo IV (retardada, mediada por células)</b>	Apresentação do fármaco combinado com as moléculas CMH às células T, com libertação de citocinas e mediadores de inflamação	Dermatite de contacto alérgica, exantema maculopapular	2 a 7 dias após exposição cutânea ao fármaco

CMH – complexo major de histocompatibilidade.

*Adaptado de:* Riedl et al. (2003) Adverse drug reactions: types and treatment options. American Family Physician 68(9): 1781-90.

Este sistema considera classicamente quatro tipos de reacções: tipo I (imediata, mediada por IgE), tipo II (citotóxica), tipo III (complexos-imunes circulantes), tipo IV (tardia, mediada por células). Contudo há reacções cujo mecanismo não é claro, o que torna a sua classificação é difícil (Riedl, et al., 2003)

Graças a dados obtidos em diversos estudos, este modelo de classificação foi recentemente actualizado, propondo-se a subdivisão da hipersensibilidade do tipo IV em reacções de células T com libertação de determinadas citocinas e quimiocinas que levam à activação e recrutamento de monócitos (tipo IVa; resposta Th1), eosinófilos (tipo IVb; resposta Th2) ou neutrófilos (tipo IVd; IL-8). As funções citotóxicas mediadas pelos linfócitos T CD4+ e CD8+ (tipo IVc; perforinas e granzima B) aparentemente participam em todo os tipos de hipersensibilidade do tipo IV (Pichler, 2004; Posadas, et al., 2007).

As reacções de hipersensibilidade do tipo I, em que o fármaco reconhece e faz a pontagem das IgE da superfície mastocitária, podem envolver a pele através da desgranulação dos mastócitos da derme. O envolvimento também de mastócitos das mucosas digestivas ou respiratórias ou dos basófilos circulantes explica a sintomatologia sistémica nestas reacções.

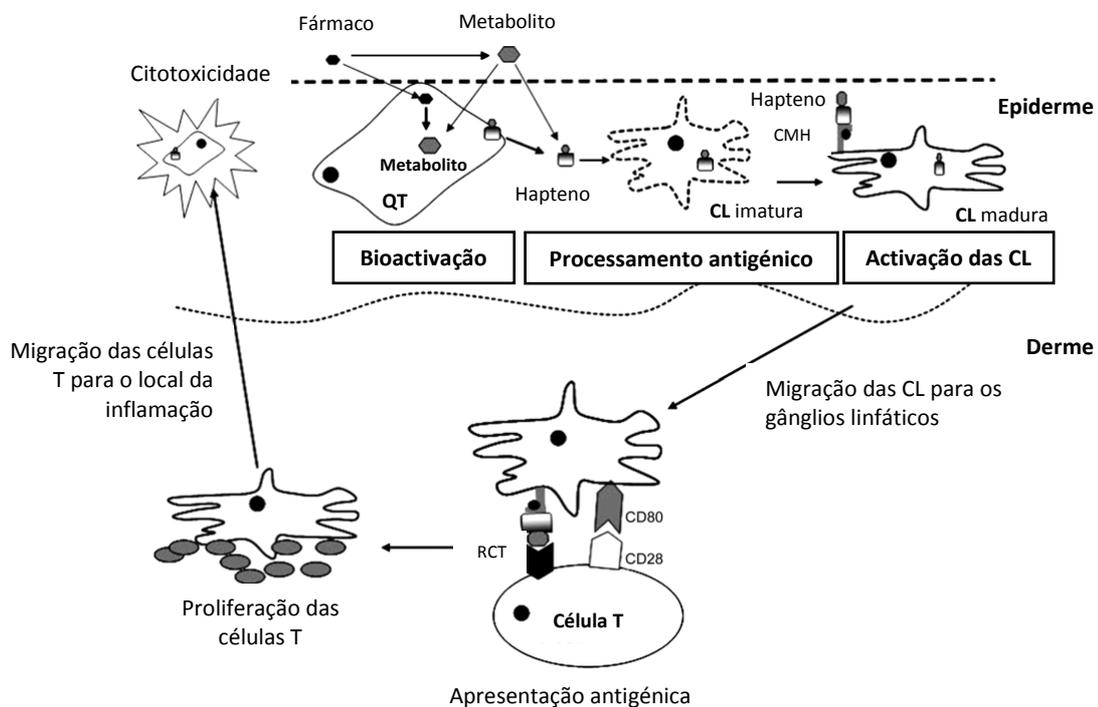
Nas RCAF estão particularmente envolvidas as reacções de hipersensibilidade do tipo IV. A combinação, a nível da pele, das funções imunológica e metabólica é provavelmente responsável pelo facto de esta ser um órgão alvo preferencial das reacções alérgicas a compostos de baixo peso molecular (Merk, et al., 2007).

A pele possui diversas células imunocompetentes, como as células de Langerhans e outras células dendríticas que apresentam antígenos e os queratinócitos, possuidores de um rico equipamento enzimático que metaboliza xenobióticos, transformam os compostos inactivos em compostos quimicamente reactivos.

Ainda, no seu conjunto as células dendríticas e os queratinócitos, produzem citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios que atraem e activam outras células,

desempenhando um papel central na iniciação e propagação das respostas cutâneas imunes nas RCAF.

Segundo Roychowdhury e Svensson (2005) há uma congruência entre as respostas imunológicas das RCAF e a dermatite de contacto que sugere uma semelhança relevante entre os seus mecanismos de acção. A dermatite de contacto alérgica é considerada por alguns autores como o protótipo de uma reacção de hipersensibilidade retardada, cujo mecanismo geral é apresentado na Figura 1.



**Figura 1: Principais acontecimentos na reacção imunológica induzida por xenobióticos aplicados na pele.** O fármaco, ou o seu metabolito, penetra através do estrato córneo e difunde-se até à epiderme. Alternativamente, pode ocorrer passagem para a circulação sistémica. O fármaco pode sofrer bioactivação, seguida da haptenação intracelular. Os metabolitos podem ainda ligar-se a proteínas extracelulares. O processamento antigénico nas células de Langerhans (CL), juntamente com sinais inflamatórios, leva à activação e maturação destas células, conduzindo à sua migração para os gânglios linfáticos. Quando chegam a esse local, as células de Langerhans apresentam o antigénio às células T através do CMH (complexo major de histocompatibilidade). A activação do receptor de células T (RCT) na presença de sinais co-estimuladores (CD80/CD28) promove a expansão clonal de células T específicas. Estas expressam receptores de “homing” cutâneo, que desempenham um papel importante no recrutamento para a pele, o local se encontra o Ag. A activação destas células T específicas na pele resulta em morte celular e inflamação. QT - queratinócito.

*Adaptado de:* Roychowdhury S e Svensson CS (2005) Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. The AAPS Journal, 7, E834-E846.

A hipersensibilidade retardada envolve inicialmente a formação de haptenos, activação e migração de células dendríticas com activação e propagação de células T. A maioria dos fármacos é constituída por moléculas demasiado pequenas para actuar como antigénios. Como tal, para haver uma resposta imunológica, é necessária a sua ligação covalente a outras moléculas maiores (*eg.* proteínas). Esta modificação torna a pequena molécula imunogénica. Um exemplo típico de hapteno é a penicilina G que tende a ligar-se aos grupos de lisina, produzindo uma resposta celular B e T.

Muitos fármacos não são quimicamente reactivos mas podem provocar reacções de hipersensibilidade após a sua metabolização, surgindo então o conceito de pró-hapteno. A maioria dos fármacos actua como pró-hapteno (Pereira, et al., 2007). Um exemplo clássico é o do SMX, que ganha capacidade imunogénica após metabolização intracelular pelo citocromo P450, com formação de SMX-nitroso altamente reactivo, sendo os efeitos adversos mediados por células T (Pichler, 2004).

Diversos imunomediadores estão envolvidos no desenvolvimento das reacções de hipersensibilidade retardada: citocinas, óxido nítrico, radicais activos de oxigénio (Gonçalo, et al., 2009).

Recentemente, foi proposto um novo mecanismo de apresentação de fármacos que não requer a bioactivação do fármaco ou o processamento antigénico para activar as células T específicas. O fármaco ligar-se-ia directamente ao receptor das células imunocompetentes, activando-as à semelhança de outros receptores farmacológicos. Este modelo de interacção farmacológica com os receptores imunes, conhecido como modelo *pi* (*pharmacological interactions of drugs with immune receptors*) sugere que fármacos quimicamente inertes, incapazes de “haptenizar”, podem activar directamente certas células T ao estabelecer a interacção com o receptor da célula T (Pichler, 2004; Naisbitt, 2004). Alguns fármacos que se

pensa actuarem através deste modelo são a carbamazepina, a lamotrigina, o sulfametoxazol e o celecoxibe (Pereira, et al., 2007).

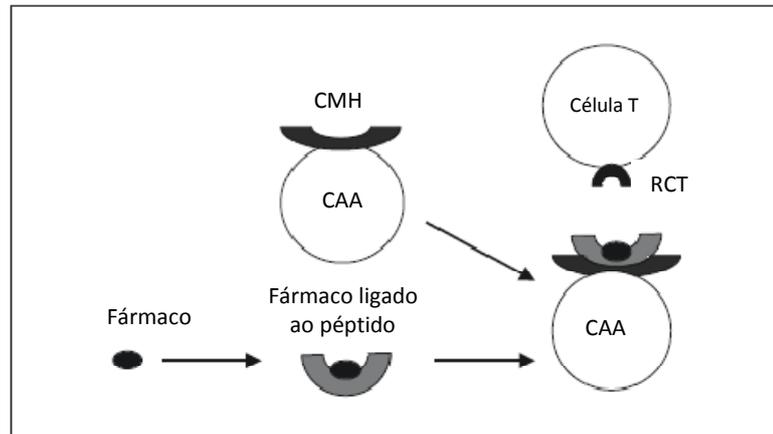


Figura 2 – Conceito do hapteno e pró-hapteno: o fármaco, ou o seu metabolito, é reconhecido pelo receptor da célula T (RCT) habitualmente depois de ligado a um péptido e processado pela célula apresentadora de antígenos (CAA) que combina este conjunto fármaco/péptido com as moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (CMH).

in Schnyder, B., & Pichler, W. (2009). Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc*, 84, 268-272.

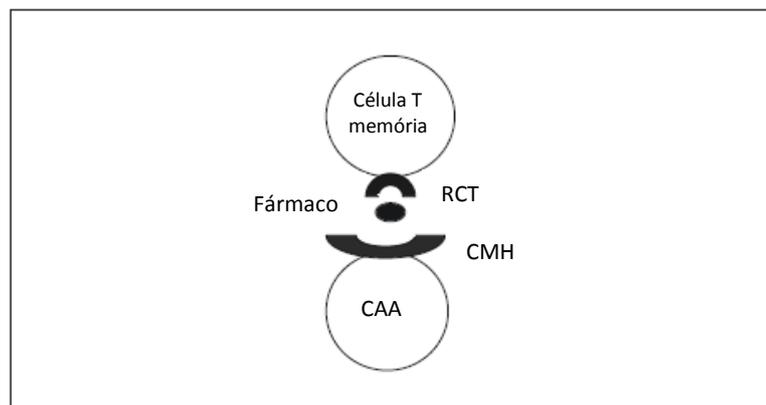


Figura 3 – Conceito *pi* (*pharmacological interactions of drugs with immune receptors*): a estimulação das células T específicas por um fármaco ocorre através da sua interacção directa com o receptor de células T de memória (RCT), como se este fosse um receptor farmacológico.

in Schnyder, B., & Pichler, W. (2009). Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc*, 84, 268-272.

#### 4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As reacções de hipersensibilidade medicamentosa podem envolver qualquer órgão ou sistema (Quadro 2), sendo a pele o órgão mais frequentemente afectado como anteriormente referido (Roychowdhury, et al., 2005). As reacções de hipersensibilidade a fármacos com expressão cutânea podem manifestar-se de múltiplas formas: urticária, angioedema, púrpura, vasculite, fotossensibilidade, exantemas, reacções putulosas como a PEAG, ou ainda reacções bolhosas, tais como eritema pigmentado fixo, SSJ ou até NET. As reacções adversas à aplicação tópica de fármacos manifestam-se habitualmente como eczema de contacto alérgico ou mais raramente fotoalergia.

Algumas erupções cutâneas surgem logo após a administração do fármaco e são consideradas hipersensibilidade do tipo imediata, enquanto outras apenas se manifestam depois de 7-10 dias após o início da terapêutica e são consistentes com a hipersensibilidade do tipo retardado.

##### 4.1 Reacções imediatas

As reacções imediatas podem ser de reacções alérgicas (hipersensibilidade do tipo I, mediadas por IgE) ou pseudo-alérgicas. As primeiras ocorrem habitualmente na primeira hora após a exposição ao fármaco e tendem a ser mais graves. As segundas podem surgir entre 1 a 3 horas depois da administração farmacológica e são dependentes da dose; a sua gravidade não aumenta com a reexposição (Schnyder, 2009).

Alguns dos agentes responsáveis pelo aparecimento destas reacções estão apresentados no Quadro 6, sendo os principais os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, pirazolonas, sulfonamidas. Há dados epidemiológicos sobretudo referentes às reacções anafiláticas aos antibióticos  $\beta$ -

lactâmicos. Vários estudos apontam a sua ocorrência em 0,7-0,8% dos indivíduos expostos, alguns dos quais respondendo com anafilaxia (Merk, et al., 2007).

Quadro 6 – Reacções imediatas e fármacos tipicamente implicados

Tipo de Reacção	Fármacos implicados
Reacções mediadas por IgE	Antibióticos $\beta$ -lactâmicos, quinolonas, sulfonamidas, macrólidos, pirazolonas, látex. Bloqueadores neuromusculares Codeína, opiáceos Meios de contraste
Reacções pseudo-alérgicas	AAS e AINEs Codeína, morfina Colóides / Expansores do volume plasmático Bloqueadores neuromusculares Meios de contraste

*Adaptado de:* Schnyder, B (2009) Approach to the Patient with Drug Allergy. Immunol Allergy Clin N Am 29: 405-418.

#### 4.1.1. Urticária, Angioedema e Anafilaxia

A urticária é a segunda RCAF mais comum, a seguir às reacções exantemáticas. Trata-se habitualmente uma verdadeira reacção alérgica com hipersensibilidade do tipo I, mas também pode ser provocada por hipersensibilidade do tipo III ou reacção pseudo-alérgica (Riedl, et al., 2003). Sendo a manifestação típica de alergia mediada por IgE, pode acompanhar-se ou não de angioedema e anafilaxia.

As lesões de urticária são pápulas eritematosas pruriginosas fugazes (com menos de 24 horas de duração) que podem surgir em qualquer área do tegumento cutâneo.

O angioedema é caracterizado pelo aumento da permeabilidade vascular, levando a edema da derme profunda, tecidos subcutâneos ou submucosos. Os locais habitualmente afectados são a língua, pálpebras ou genitais. O angioedema das estruturas da via aérea superior, nomeadamente da glote, pode provocar dificuldade respiratória acentuada ou mesmo obstrução fatal.

A anafilaxia é uma reacção alérgica grave, multiorgânica e potencialmente fatal. A sua apresentação clínica é variável, podendo iniciar-se por sintomas cutâneos como a urticária. Associadamente podem ocorrer náuseas, vómitos, dor abdominal ou diarreia, rinoconjuntivite; as alterações cardio-respiratórias incluem a hipotensão e a dispneia, podendo evoluir para choque.

#### 4.2 Reacções retardadas

As reacções retardadas podem caracterizar-se por um exantema pruriginoso ou, nas formas mais graves, acompanhar-se de sinais sugestivos: febre, lesões das mucosas, linfadenopatia, alterações à auscultação pulmonar, artalgias, tumefacção ou rubor articular.

No Quadro 7 encontram-se vários tipos de hipersensibilidade retardada e respectivos fármacos desencadeantes.

Quadro 7 – Reacções Cutâneas Retardadas e Fármacos Tipicamente Envolvidos

Reacção	Fármaco
Exantema maculopapular	Antibióticos β-lactâmicos, sulfonamidas, macrólidos, diuréticos
Vasculite	Sulfonamidas, diuréticos
LES induzido por fármacos	Hidralazina, procainamide, quinidina, minociclina, agentes anti-TNFα, terbinafina
Eritema pigmentado fixo	AINEs, sulfonamidas, tetraciclina, barbitúricos
PEAG	Aminopenicilinas, cefalosporinas, macrólidos, sulfonamidas, celecoxib, diltiazem, quinolonas, terbinafina, corticosteróides
SHF	Carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, minociclina, alopurinol, dapsona, sulfassalazina, co-trimoxazol, abacavir
SJS / NET	Nevirapina, alopurinol, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, TMP-SMX, barbitúricos, AINEs (oxicams), sertralina, pantoprazol, tramadol

Adaptado de: Schnyder, B (2009) Approach to the Patient with Drug Allergy. Immunol Allergy Clin N Am 29: 405-418.

#### 4.2.1. Dermatite de contacto alérgica

A dermatite de contacto alérgica resulta do contacto directo da pele com agentes químicos com potencial sensibilizante, podendo estes ser de natureza medicamentosa. Os fármacos mais frequentemente implicados são os antibióticos tópicos (especialmente bacitracina e neomicina), anti-histamínicos (prometazina), AINEs (etofenamato) e anestésicos locais (benzocaína e cinchocaína).

Existem duas formas de dermatite de contacto alérgica: aguda e crónica. A fase aguda é caracterizada pelo aparecimento de eritema e pequenas vesículas com edema e exsudação; a forma crónica apresenta-se como eritema, descamação e liquenificação. O prurido associado pode ser muito intenso.

O padrão de distribuição das lesões é assimétrico, correspondendo ao local de aplicação (ou de contacto fortuito) com o medicamento tópico. A dermatite de contacto alérgica, se não ocorrer re-exposição ao fármaco, resolve completamente em 2 a 3 semanas (Berger, 2007).

#### 4.2.2. Síndrome *Baboon*

O síndrome *Baboon* ou SDRIFE (*symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*) é um exantema raro que afecta simetricamente as flexuras, axilas, virilhas e face interna das coxas de um modo bem delimitado. Para além deste padrão de distribuição característico não há outros sinais ou sintomas sistémicos associados (Schnyder, 2009).

Trata-se de uma reacção de hipersensibilidade retardada a um fármaco sistémico mas a que o indivíduo se sensibilizou previamente pela sua aplicação tópica, habitualmente com desenvolvimento de dermatite de contacto alérgica.

### 4.2.3. Reacções de Fotossensibilidade

As reacções de fotossensibilidade são devidas à interacção do fármaco ou seus metabolitos com a radiação ultra-violeta (UV), especialmente com a radiação UVA, com o aparecimento de diversas formas de inflamação cutânea (Merk, et al., 1996). Elas dividem-se classicamente em dois grupos: fototóxicas e fotoalérgicas (Horn, et al., 2003). De acordo com Figueiredo, esta diferenciação “não tem actualmente uma relevância definitiva no que respeita a fármacos ou outras substâncias de administração sistémica, mantendo somente uma importância didáctica” (Figueiredo, 1994).

As reacções fototóxicas, normalmente previsíveis (tipo A), são devidas à interacção directa entre a radiação e o fármaco, com produção de radicais activos de oxigénio. As lesões assemelham-se a uma “queimadura” solar, com eritema de bordos bem definidos, edema, bolhas e, secundariamente, descamação. Alguns fármacos fototóxicos são as tetraciclinas (doxiciclina), os AINEs, as fluoroquinolonas e a amiodarona.

As reacções fotoalérgicas, menos comuns que as anteriores, são um exemplo de hipersensibilidade retardada, em que a radiação UV transforma o fármaco num fotoalergeno imunologicamente activo. As lesões são pruriginosas e assemelham-se a uma dermatite ou líquen plano. Inicialmente são localizadas nas áreas fotoexpostas, com limites mal definidos; posteriormente pode haver disseminação para áreas não irradiadas, ao contrário do que acontece na fototoxicidade.

Entre os fármacos fotossensibilizantes destacam-se as fluoroquinolonas, as sulfonamidas, as fenotiazinas, as tiazidas e o piroxicam (Figueiredo, 1994; Tey, et al., 2008). A maioria dos fármacos que causam fotoalergia também provoca fototoxicidade (Lee, et al., 2006).

#### 4.2.4. Exantema Maculopapular

A manifestação cutânea mais comum de RAF é o exantema maculopapular ou morbiliforme (reacção do tipo B mais comum). Ocorre em 2% dos doentes internados.

Apresenta-se tipicamente com máculas eritematosas e pápulas infiltradas, classicamente 7 a 14 dias após o início de um novo fármaco, ou em 2 a 3 dias quando se trata de um indivíduo já sensibilizado (Horn, et al., 2003). As lesões papulo-eritematosas iniciam-se no tronco, com disposição simétrica e podem ocasionalmente estender-se às extremidades proximais; a progressão é cefalo-caudal. A evolução é favorável, com resolução em 1 a 2 semanas e acompanha-se de descamação, sem outras complicações ou sequelas. Múltiplos estudos sugerem tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade do tipo IV. (Riedl, et al., 2003; Schnyder, 2009).

#### 4.2.5. Síndrome de Hipersensibilidade a Fármacos

O síndrome de hipersensibilidade a fármacos (SHF), também denominado DRESS (*drug-related eosinophilia with systemic symptoms*), apresenta-se como um exantema maculopapular ou dermatite exfoliativa com edema eritematoso centro-facial, febre, astenia, linfadenopatia. Também podem ser afectados outros órgãos para além da pele, dependendo o órgão atingido do tipo de fármaco implicado; pode surgir hepatite (50%), nefrite (10%) ou, menos habitualmente, pneumonite, colite ou pancreatite. Assim a minociclina associa-se ao DRESS com linfadenopatia, enquanto o alopurinol causa mais frequentemente DRESS com insuficiência renal. Existe eosinofilia marcada em 70% dos casos e são encontradas em circulação células T activadas. Está descrita a reactivação de vários vírus latentes, nomeadamente do grupo herpes vírus e, em especial o HHV-6 (Cotliar, 2007; Aberer, et al., 2008; Aota, et al., 2009; Takahashi, et al., 2009).

Os sintomas surgem aproximadamente 4 a 12 semanas depois do início da terapêutica, muitas vezes após a subida da dose, e podem persistir ou recorrer mesmo após suspensão da terapêutica.

#### **4.2.6. Pustulose exantemática aguda generalizada**

A pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG) é uma doença rara que se manifesta com o aparecimento súbito de pústulas estéreis na superfície cutânea (com 1-3 mm), predominantemente nas grandes pregas cutâneas, ao terceiro ou quinto dia da terapêutica (Criado, et al., 2004). Acompanha-se de febre, leucocitose marcada e, por vezes, eosinofilia. Pode ocorrer a confluência de pústulas formando bolhas.

Regrid habitualmente em 1 a 2 semanas, sem sequelas.

#### **4.2.7. Eritema Pigmentado Fixo**

O eritema pigmentado fixo tem uma apresentação clínica muito típica, com lesões eritemato-violáceas arredondadas, podendo progredir para bolhas ou placas. Costuma regredir dentro de 10 a 15 dias, deixando habitualmente uma hiperpigmentação residual. As formas hipopigmentadas são raras (Schnyder, 2009).

O achado clínico mais característico do eritema pigmentado fixo é a recorrência de lesões semelhantes no mesmo local da pele. Os locais mais frequentemente afectados são as mãos, pés, língua, pénis ou região perianal (Lee, et al., 2006).

Trata-se de uma patologia quase exclusivamente (95%) desencadeada por fármacos (Gonçalo, et al., 2007; Santos, et al., 2009) .

#### 4.2.8. Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise Epidérmica Tóxica

As reacções cutâneas de hipersensibilidade graves, como o SSJ e a NET (também conhecida por síndrome de Lyell), são doenças cutâneas bolhosas que, embora raras, exigem o rápido reconhecimento dada a sua elevada morbidade e mortalidade: são verdadeiras urgências dermatológicas (Lee, et al., 2006).

Os sintomas iniciais são dor, eritema ou sensação de queimadura da pele e envolvimento da mucosa oral ou conjuntival. Estes sintomas surgem muitas vezes abruptamente e acompanham-se de febre e mal-estar geral. Nos dias seguintes (1 a 3 dias) surgem lesões em alvo atípicas ou máculas eritematosas simétricas que confluem, levando a um eritema difuso do tronco e das extremidades. Com o alastrar das zonas eritematosas, no seu centro formam-se de áreas necróticas acinzentadas e bolhas. À medida que a doença progride ocorre o destacamento epidérmico com a exposição da derme, o que facilita a perda de líquidos, electrólitos e proteínas e predispõe à infecção secundária.

Quadro 8 – Manifestações Clínicas do SSJ e NET

Manifestação	SSJ	NET
Envolvimento mucoso	> 90%	> 90%
Superfície corporal afectada	< 10%	> 30%
Erosões	Diversos locais	Diversos locais
Destacamento epidérmico	Sim	Sim
Hiperqueratose / Descamação	Não	Não
Neutropenia	Não	30%
Eosinofilia	Não	Não
Linfócitos atípicos	Não	Não
Tracto respiratório	Erosões brônquicas / SDRA	Erosões brônquicas / SDRA
Hepatite	10 %	10 %
Envolvimento cardíaco	Não	Não
Linfadenopatias	Não	Não
Taxa de mortalidade	5%	30%

SDRA – síndrome de dificuldade respiratória aguda

*Adaptado de:* Martin T, Hui L (2008) Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J 121(8): 756-761.

O sinal de Nikolsky positivo (destacamento epidérmico com a pressão lateral) é uma pista diagnóstica importante num doente com exantema, pois sugere o início de uma reacção potencialmente fatal (Fitzpatrick, et al., 2001; Horn, et al., 2003).

No SSJ o destacamento epidérmico é inferior a 10% da superfície corporal, sendo na NET superior a 30%. Entre estes dois valores existe uma margem de sobreposição, designando-se os casos intermédios de *overlap* SSJ/NET. Há autores que defendem que estas duas patologias fazem parte de um espectro contínuo, sendo a NET a forma mais grave e extensa (Takahashi, et al., 2009). A sua característica principal é a morte dos queratinócitos, provocada pela acção de linfócitos T citotóxicos CD8+, com libertação de perforina e granzima B e expansão da apoptose através de via Fas/Fas-ligando. O marcador histológico típico é precisamente a morte celular dos queratinócitos atingindo todas as camadas da epiderme (Gonçalo, et al., 2007; Borchers, et al., 2008).

O envolvimento das membranas mucosas ocorre em 85% a 95% dos casos de SSJ e NET, afectando, por ordem de frequência, as mucosas oral, nasal, conjuntival, uretral, vulvo-vaginal e anal que podem evoluir para sinéquias altamente limitativas (Criado, et al., 2004).

O estudo EuroSCAR, realizado entre 1997 e 2001 em vários países europeus e Israel, mostra que o alopurinol é, de longe, o fármaco mais frequentemente associado ao desenvolvimento de SSJ/NET, em particular quando usado em doses superiores a 200mg diários. Seguem-se, em termos de frequência, os anti-epilépticos, como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e lamotrigina, o cotrimoxazol e a nevirapina (Foong, 2009).

## 5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hipersensibilidade farmacológica baseia-se fundamentalmente na avaliação clínica, dado que os exames complementares de diagnóstico específicos são limitados, incompletamente estandardizadas e de difícil execução ou interpretação.

O Quadro 9 esquematiza as bases gerais para o diagnóstico das RAF e de hipersensibilidade medicamentosa.

Quadro 9 – Bases Fundamentais para o Diagnóstico de RAF

1. Informação completa do fármaco administrado
2. Características clínicas da reacção
3. Cronologia da exposição ao fármaco/início dos sintomas consistente com reacção ao fármaco
4. Influência da interrupção e da reintrodução da terapêutica supostamente causal na reacção
5. Antecedentes pessoais medicamentosos
6. Explicações alternativas para a reacção e exclusão de outras causas para os sintomas
7. Eventuais resultados laboratoriais concordantes com mecanismo imunológico da RAF

*Adaptado de* : Oswald, W., & Guimarães, S. (2001). Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas; Porto Editora: 1259, e Riedl et al. (2003) Adverse drug reactions: types and treatment options. American Family Physician 68(9): 1781-90

### 5.1 Avaliação clínica

A observação minuciosa da superfície cutânea é essencial pois os aspectos clínicos, em combinação com a correlação temporal da exposição ao fármaco, fornecem boas pistas para o possível mecanismo imunológico da RCAF (Riedl, et al., 2003). A avaliação inicial deve ser prudente, pesquisando eventuais sinais ou sintomas de uma reacção de hipersensibilidade imediata generalizada ou retardada com compromisso sistémico pois uma forma mais severa é potencialmente fatal.

O exame objectivo geral pode fornecer informação adicional sobre eventual rebate sistémico da reacção de hipersensibilidade.

Na avaliação clínica são ainda importantes dois aspectos: primeiro, definir a relação de causalidade, ou seja, investigar se o fármaco implicado é uma causa conhecida da presente reacção; em segundo, determinar a relação temporal entre a administração do fármaco e o início da sintomatologia (Schnyder, 2009).

A relação temporal entre a toma do fármaco e o início da sintomatologia é fulcral, bem como a evolução dos sintomas (cronologia dos acontecimentos). Durante a colheita de dados da história clínica devem ser investigadas todas as substâncias de prescrição médica ou não tomadas no último mês, incluindo as datas de administração e as doses respectivas, questionando directamente o doente acerca de exposições prévias ao fármaco e reacções prévias. As reacções alérgicas graves a meios de contraste radiológicos também devem ser esclarecidas. Exceptuando a ocorrência de sensibilização prévia do doente a determinado fármaco, o intervalo de tempo decorrido entre o início da terapêutica e o início da reacção raramente é inferior a uma semana ou superior a um mês.

No Quadro 10 são apresentados os sinais de alarme nas reacções de hipersensibilidade.

Quadro 10 – Sinais de Alarme nas Reacções de Hipersensibilidade

Reacção	Sinais de Alarme
<b>Imediata</b>	Envolvimento extra-cutâneo (rinoconjuntivite, sintomas respiratórios obstrutivos, náuseas, vómitos, etc.) Prurido súbito e generalizado Prurido das áreas perioral, inguinal, palmas ou plantas Eritema súbito acompanhado por conjuntivite ou rinite
<b>Tardia</b>	Febre, astenia Sintomas prolongados após descontinuação do fármaco Linfadenopatia Sensação de queimadura ou dor cutânea Lesões bolhosas, destacamento epidérmico (Sinal de Nikolsky +) Envolvimento mucoso Edema facial ou exantema difuso Lesões confluentes de superfície corporal extensa Eosinofilia $> 1,5 \times 10^9/L$ Atingimento hepático

in Schnyder, B (2009) Approach to the Patient with Drug Allergy. Immunol Allergy Clin N Am 29: 405-418.

O início das RCAF graves vai desde horas até as 6 semanas após a instituição do fármaco, ocorrendo mais rapidamente com a sua reintrodução. O tempo médio entre o início da toma do fármaco agressor e o aparecimento de sintomas é de minutos no choque anafilático, entre 1 a 3 semanas no exantema maculopapular ou no SSJ/NET. O SHF surge 2 a 6 semanas após início da toma do fármaco. Este período é menor para o abacavir, a lamotrigina ou a nevirapina.

Em particular, o diagnóstico de DRESS é estabelecido pela presença de sete critérios, sugeridos por um grupo de investigadores japoneses, descritos no Quadro 11. Se apenas forem preenchidos cinco critérios considera-se DRESS incompleto (Schnyder, 2009).

Quadro 11 - Critérios de diagnóstico de DRESS

---

1. Aparecimento de exantema maculopapular > 3 semanas após o início do fármaco
2. Prolongamento dos sintomas clínicos após a interrupção do fármaco
3. Febre (>38°C)
4. Alterações hepáticas (alanina aminotransferase >100U/L) ou atingimento de outro órgão
5. Alterações leucocitárias (pelo menos uma das seguintes): a. Leucocitose (>11×10 <sup>9</sup> /L) b. Linfocitose atípica (>5%) c. Eosinofilia (>1,5×10 <sup>9</sup> /L)
6. Linfadenopatia
7. Reactivação do HHV-6 (detectada na segunda ou terceira semana após o início dos sintomas)

---

## 5.2 Avaliação laboratorial e alérgica

A avaliação laboratorial na fase aguda da RCAF é importante para determinar a gravidade e o envolvimento de órgãos internos.

A investigação alérgica orienta-se com base no mecanismo fisiopatológico suspeito e deve ser efectuada preferencialmente 1 a 6 meses após a reacção aguda.

O objectivo dos testes diagnósticos é a pesquisa de marcadores bioquímicos ou imunológicos que confirmem a activação de determinada via imunopatológica, esclarecendo a

suspeita reacção adversa a um fármaco. Contudo, não existe nenhum teste diagnóstico isolado capaz de confirmar a hipersensibilidade medicamentosa (Schnyder, 2009).

Quadro 12 – Testes Diagnósticos das Reacções de Hipersensibilidade a Fármacos

Reacção imune	Teste Laboratorial	Considerações terapêuticas
<b>Tipo I</b> (imediate, mediada por IgE)	Testes cutâneos ( <i>prick test</i> ) RAST Triptase sérica	Interrupção do fármaco Considerar adrenalina, anti-histamínicos, corticosteróides sistémicos, broncodilatadores Se reacção grave, monitorizar
<b>Tipo II</b> (citotóxica)	Teste de Coombs directo ou indirecto	Interrupção do fármaco Considerar corticóides sistémicos Se reacção grave, transfusão
<b>Tipo III</b> (complexos-ímmunes circulantes)	PCR, VS Imunocomplexos Complemento ANA Ac anti-histona Biópsia tecidular (imunofluorescência)	Interrupção do fármaco Considerar AINE, anti-histamínicos ou corticóides sistémicos Se reacção grave, plasmaferese
<b>Tipo IV</b> (retardada, mediada por células)	Testes epicutâneos ( <i>patch test</i> ) Teste de proliferação linfocitária (em investigação)	Interrupção do fármaco Considerar corticóides tópicos e anti-histamínicos Se reacção grave, corticóides sistémicos

*Adaptado de:* Riedl et al. (2003) Adverse drug reactions: types and treatment options. American Family Physician 68(9): 1781-90.

Os testes cutâneos de leitura imediata (técnica de punctura, *prick test*) são úteis na investigação de situações de hipersensibilidade do tipo I (imediate). A sua confirmação requer a detecção da IgE antigénio-específica. Para isso, na avaliação do doente com reacção de hipersensibilidade do tipo I usam-se testes cutâneos de leitura imediata em conjunto com a determinação dos níveis séricos de IgE específica pelo método RAST (*radioallergosorbent test*). Os testes cutâneos de leitura imediata são de realização simples, rápidos e habitualmente seguros. Apesar destas vantagens técnicas, apenas estão bem definidos os protocolos dos testes cutâneos para a penicilina, anestésicos locais e relaxantes musculares. Os resultados obtidos com os testes cutâneos na sensibilização com  $\beta$ -lactâmicos foram extensamente

publicados. Nos últimos anos o valor destes testes nas RCAF devidas a outras classes de fármacos continua em desenvolvimento (sinergistas, meios de contraste radiológico).

Os testes *in vitro* para a determinação dos níveis de IgE específica (RAST) são também limitados a um pequeno número de fármacos e são habitualmente menos sensíveis do que os testes cutâneos. Para além disso, os determinantes imunogénicos de diversos fármacos não são conhecidos, o que leva a que o valor preditivo dos testes *in vitro* seja diminuído.

Existem ainda testes laboratoriais que quantificam a activação mastocitária. Esta medição é útil se efectuada nas primeiras quatro horas a partir do início da sintomatologia alérgica. Na reacção anafilática o pico máximo da histamina sérica ocorre aos 5 minutos, regressando ao normal após 30 minutos. Relativamente ao nível sérico de triptase, este apresenta o pico máximo aos 60 minutos, permanecendo elevado durante as 2 a 4 horas seguintes. A determinação dos níveis séricos de histamina, triptase e  $\beta$ -triptase provou-se ser útil na confirmação de reacções agudas mediadas por IgE. Contudo resultados negativos não excluem a existência de alergia aguda (Riedl, et al., 2003).

As reacções de hipersensibilidade do tipo II (citotóxica) a um fármaco levam ao aparecimento de anemia hemolítica, trombocitopenia ou neutropenia, evidenciáveis pelo hemograma completo com contagem de plaquetas.

A hipersensibilidade do tipo III (por imuno-complexos circulantes) a um fármaco associa-se ao aumento dos marcadores de inflamação não específicos: velocidade de sedimentação eritrocitária e proteína C reactiva. Podem ainda ser realizados outros doseamentos mais específicos como os níveis do complemento (CH50, C3, C4) ou o doseamento de imunocomplexos circulantes. Resultados positivos confirmam o diagnóstico; resultados negativos não excluem a hipótese desta reacção de hipersensibilidade.

Os testes cutâneos de leitura tardia (*patch test* e os testes intradérmicos) pesquisam o envolvimento das células T (hipersensibilidade tipo IV) e são úteis em alguns exantemas por

fármacos de administração sistémica (exantema maculopapular, SHF, PEAG, eritema pigmentado fixo), em eczemas de contacto (localizados ou generalizados) e, ainda, no síndrome de *Baboon* (Bruynzeel, et al.).

Nos testes epicutâneos ou *patch test* considera-se positiva uma reacção com eritema, pápulas e vesículas com prurido, 48 horas após a colocação do adesivo ou *patch* (Riedl, et al., 2003). Estes testes, bem estandardizados no estudo da dermatite de contacto alérgica por medicamentos, são importantes para identificar o fármaco responsável e fornecer orientações sobre os fármacos que se podem utilizar topicamente em segurança. A sua sensibilidade é menor quando se trata de reacções adversas por fármacos de administração sistémica. No estudo dos fármacos fotossensibilizantes há necessidade de recurso aos testes fotoepicutâneos (*photopatch tests*) (Barbaud, 2009). No eritema pigmentado fixo, para a identificação do fármaco causal, realizam-se testes epicutâneos numa das lesões pigmentadas residuais, que habitualmente reactivam em 24 horas (Schnyder, 2009). Obtendo-se um resultado negativo pode recorrer-se à readministração oral do fármaco, mas com o risco de reactivar todas as lesões anteriores e desencadear novas lesões.

Estes testes epicutâneos raramente produzem reacções adversas. A sua sensibilidade é, contudo, variável, dependendo do padrão clínico da RCAF e do próprio fármaco.

Os testes intradérmicos são de grande valor, contudo as suas técnicas ainda não foram padronizadas; geralmente são mais sensíveis que os *patch test*, ainda que à custa de menor especificidade. Têm a particularidade de apenas utilizarem fármacos sob a forma injectável, sendo a sua utilização restrita a casos de RCAF não severas; normalmente não se recomenda a utilização dos testes intradérmicos no SJS, NET ou DRESS pelo risco de re-indução da RCAF (Barbaud, 2009).

Nas reacções de hipersensibilidade retardada que envolvem linfócitos T é possível, particularmente em centros de investigação, recorrer a técnicas de activação ou proliferação linfocitária *in vitro*.

Os testes de provocação estão indicados na investigação das reacções de hipersensibilidade a fármacos apenas quando outros testes menos perigosos não foram suficientes para atingir resultados conclusivos (Aberer, et al., 2009). Deste modo, perante um caso de RCAF não grave cujo estudo complementar *in vivo* e *in vitro* foi negativo, é possível avançar para um teste de provocação oral com uma dose terapêutica reduzida e sob vigilância.

A análise de literatura recente permite propor orientações para a escolha do teste mediante a clínica da RCAF; contudo permanece a ausência de uniformidade de critérios. O estabelecimento de *guidelines* no futuro é crucial, de forma a definir a especificidade e sensibilidade dos vários testes para os diferentes fármacos e padrões clínicos, bem como estabelecer o seu valor preditivo negativo (Barbaud, et al., 2001; Barbaud, 2007).

## 6. TRATAMENTO E MEDIDAS GERAIS

Em relação ao tratamento, este é fundamentalmente de suporte e assenta em três pontos essenciais: a suspensão precoce do fármaco causal, tratamento sintomático e educação do doente.

É unânime a opinião de que a medida terapêutica mais importante e eficaz perante uma RCAF é a suspensão do fármaco responsável. Deve optar-se pela substituição por fármacos com estruturas químicas não relacionadas, quando disponíveis. A manutenção da terapêutica é aceitável caso não haja terapêutica alternativa e o risco da patologia não medicada seja superior ao risco da continuação do fármaco. Uma exceção a esta regra é o caso das reacções de fototóxicas, em que a maioria dos casos não obriga à interrupção da terapêutica, sendo suficiente a evicção solar ou a administração do fármaco ao fim do dia de forma a sua concentração mais elevada no organismo ocorrer durante a noite.

A terapêutica adicional é essencialmente de suporte e sintomática. O recurso a corticóides sistémicos pode acelerar a recuperação nos casos mais graves. Os corticóides tópicos e os anti-histamínicos podem melhorar os sintomas cutâneos.

As RCAF severas (SSJ ou NET), pela sua gravidade requerem terapêutica adicional intensiva (Riedl, et al., 2003), muitas vezes com internamento em Unidades de Cuidados Intensivos ou de Queimados devido à eventual necessidade de ventilação assistida ou monitorização contínua de possível sépsis e desequilíbrios hidro-electrolíticos. Relativamente a estas patologias graves não existem ensaios clínicos suficientes sobre o seu tratamento farmacológico. São portanto necessários mais estudos para determinar a verdadeira eficácia dos diferentes tratamentos (Borchers, et al., 2008). Dado que uma das sequelas mais graves do SSJ/NET ocorre a nível ocular (sinéquias palpebrais e opacificação da córnea), é aconselhado o tratamento oftalmológico desde a fase aguda.

Após o diagnóstico definitivo ou perante uma suspeita forte de RCAF deve ser efectuado o registo clínico com a informação detalhada sobre o fármaco implicado e a natureza da reacção adversa, bem como proceder à notificação para o sistema de farmacovigilância (Nagau-Dias, et al., 2004).

Dado que certas RCAF representam um risco potencial de recidiva com maior gravidade em exposições subsequentes, ou mesmo um risco fatal perante a reexposição ao fármaco, devem ser fornecidas informações sobre a medicação a proscriver e/ou evitar e, sempre que possível, recomendar fármacos de substituição.

## 7. COMENTÁRIOS FINAIS

As RAF são uma das principais causas de mortalidade e morbidade, sendo responsáveis por elevados custos de saúde, com consumo de recursos do serviço de saúde (internamentos, diminuição da produtividade devida a incapacidade temporária ou definitiva), sendo o seu impacto em termos económicos relevante (Martin, et al., 2008). É de salientar que as RAF são na sua grande maioria (60%) preveníveis.

Dada a contínua introdução de novos fármacos no mercado e a melhoria dos cuidados de saúde prestados, verifica-se um aumento da esperança de vida associado ao aumento significativo da frequência e quantidade de fármacos. A polimedicação assume-se quase como uma constante na população idosa. Por si só, os idosos têm maior susceptibilidade para a ocorrência de RAF devido à capacidade de metabolização e excreção diminuídas e ao aumento da sensibilidade aos efeitos tóxicos da medicação. Também é relevante a popularidade crescente das terapias alternativas, incluindo os produtos herbanários. Um estudo americano indica que 10% dos adultos usam estes produtos (BMA, 2006). Estes factores contribuem, em conjunto, para o aumento do número de casos de RAF, sendo a pele um dos órgãos mais frequentemente atingidos (Roychowdhury, et al., 2005).

Em particular, perante o uso crescente de fármacos sistémicos na prática dermatológica e o aumento da polipragmasia, as interacções medicamentosas e as RAF revestem-se de singular importância em Dermatologia (Tey, et al., 2008).

A OMS promove a segurança farmacológica global, desde 1960, através do Programa Internacional de Monitorização de Fármacos. A monitorização das reacções adversas a fármacos é de extrema relevância. Actualmente funciona em Uppsala (Suécia) o Centro Internacional de Monitorização de Fármacos, em colaboração com a OMS. Esse centro foi criado em 1971 e contou inicialmente com a participação de dez países. Trata-se de um

inovador sistema de monitorização das RAF na União Europeia. Os seus objectivos principais são a farmacovigilância, estabelecimento de *guidelines* consensual, definição de terminologias e classificações comuns e utilização de sistemas de comunicação compatíveis entre os vários países. Este centro conta já com 3 milhões de registos de RAF. É fundamental uma segurança farmacológica global através da cooperação entre os estados membros e instituição de sistemas nacionais e internacionais que monitorizem o desenvolvimento e a qualidade dos fármacos, reportem os seus efeitos adversos e forneçam informação detalhada acerca do seu uso seguro (Brandão, et al., 2001).

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde) disponibiliza a todos os médicos uma ficha de notificação de possíveis RAF (INFARMED, 2009). Conforme o Decreto-Lei n.º 272/95 de 23/10/1995, “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, directores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar ao INFARMED as reacções adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos”. É de notar que o número de notificações em Portugal duplicou em 2002, sendo os médicos a principal fonte. Apesar disso, esta ferramenta de farmacovigilância é ainda subutilizada (Diário da República Electrónico, 2009).

Citando Osswald et al. (2001), “a comunicação isolada ou de uma série de casos de reacções adversas pode servir como alerta para estudos mais aprofundados de epidemiologia” e sugere ainda a necessidade de cooperação entre médicos na publicação de RAF, mesmo quando isoladas. O conhecimento acerca da segurança de um fármaco é um processo dinâmico e o aprofundamento do mesmo só pode ser assegurado com a participação activa dos profissionais de saúde (INFARMED, 2009).

A investigação clínica das RCAF é bastante difícil, quer pela multiplicidade de fármacos e mecanismos envolvidos quer pela imprevisibilidade, gravidade ou raridade das suas

manifestações. Dadas estas limitações na identificação de RAF raras e tardias, é importante apostar na notificação, com vista a melhorar continuamente a qualidade e segurança farmacológica (BMA, 2006). Estudos recentes mostram cada vez mais concretamente que os metabolitos reactivos dos fármacos e processos imunológicos desempenham um papel relevante nas RCAF. Devem então ser bem conhecidos os padrões clínicos e evolutivas das RAF, de forma a esclarecer mecanismos fisiopatológicos e desenvolver novas possibilidades de diagnóstico e terapêutica (Pichler, 2003).

Não havendo nenhum fármaco inteiramente seguro ou inócuo, por vezes a hipersensibilidade medicamentosa pode gerar situações inesperadas quer para o doente quer para o clínico; contudo essas manifestações, na sua maioria benignas, devem ser encaradas numa perspectiva positiva e aproveitadas para aprofundar o conhecimento científico, funcionando assim como experiências imunológicas não-intencionais (Pichler, 2004).

Em conclusão, nenhum fármaco é desprovido de riscos. Uma decisão clínica bem ponderada e fundamentada na evidência actual associada a uma vigilância atenta são absolutamente necessárias na instituição e manutenção de toda a terapêutica medicamentosa.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aberer, W., & Kränke, B. (2008). Clinical manifestations and mechanisms of skin reactions after systemic drug administration. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* , 5, e237-e247.
- Aberer, W., & Kränke, B. (2009). Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Immuno Allergy Clin N Am* , 29, 405-418.
- Aota, N., & Shiohara, T. (2009). Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: How autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmunity Review* , 8, 488-494.
- Barbaud, A. (2007). Drug skin tests and systemic cutaneous adverse drug reactions: an update. *Expert Review of Dermatology* , 2, 481-495.
- Barbaud, A. (2009). Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs. *Immunol Allergy Clin N Am* , 29, 517-535.
- Barbaud, A., Gonçalo, M., Bruynzeel, D., & Bircher, A. (2001). Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* , 45, 321-328.
- Berger, T. (2007). Skin, Hair, & Nails. In S. McPhee, & M. Papadakis, *Current - Medical Diagnosis & Treatment* (46ª ed., pp. 114-115; 122-124; 147-150). Lange.
- BMA. (2006). Reporting adverse drug reactions - a guide for healthcare professionals. BMA.
- Borchers, A., Lee, J., Naguwa, S., Cheema, G., & Gershwin, M. (2008). Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Reviews* , 7, 598-605.
- Brandão, F., & Osswald, W. (2001). Iatrogenia Medicamentosa. In W. Oswald, & S. Guimarães, *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas* (4ª ed., pp. 1253-1283). Porto Editora.
- Bruynzeel, D., & Gonçalo, M. Patch Testing in Adverse Drug Reactions. In P. Frosch, T. Menné, & J. Lepoittevin, *Contact Dermatitis* (4ª ed., pp. 401-412). Springer.
- Cotliar, J. (2007). Approach to the patient with a suspected drug eruption. *Semin Cutan Med Surg* , 26, 147-154.
- Criado, P., Criado, R., Vasconcellos, C., Ramos, R., & Gonçalves, A. (2004). Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento – parte I – anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (d. de Lyell). *An Bras Dermatol* , 79, 471-488.
- Criado, P., Criado, R., Vasconcellos, C., Ramos, R., & Gonçalves, A. (2004). Reações cutâneas graves adversas a drogas – aspectos relevantes ao diagnóstico e tratamento – parte II. *An Bras Dermatol* , 79, 587-601.
- Delamothe, T. (1992). Reporting adverse drug reactions. *British Medical Journal* , 304:465.
- Fernandes, B., Brites, M., Gonçalo, M., & Figueiredo, A. (2000). Farmacovigilância no Serviço de Dermatologia dos H.U.C. no ano de 1998 - estudo comparativo com 1988. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* , 58, 335 - 344.
- Figueiredo, A. (1994). Fotossensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides: estudo fisiopatológico. *Tese de Doutoramento* , 33-63. Coimbra: Ediliber.
- Figueiredo, A., Gonçalo, M., Baptista, A., & Teixeira, F. (1989). Reações adversas medicamentosas em dermatologia. *Coimbra Med* , 10, 9-18.

- Fitzpatrick, T., Johnson, R., & Wolff, K. (2001). Reações Cutâneas Adversas aos Fármacos. In T. Fitzpatrick, R. Johnson, & K. Wolff, *Dermatologia - Atlas e Texto* (4ª ed., pp. 546-571). McGraw-Hill.
- Foong, H. (2009). Allopurinol and the risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J R Coll Physicians Edinb* , 39, 144-145.
- Gomes, E. (2005). Alergia a fármacos na criança. *Nascer e Crescer - revista do Hospital de Crianças Maria Pia*, XIV, pp. 96-101.
- Gonçalo, M., & Bruynzeel, D. (2007). Mechanisms in Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. In F. Marzulli, H. Zhai, H. Maibach, & K. Wilhelm, *Marzulli and Maibach's Dermatotoxicology* (7ª ed., pp. 259-268). CRC Press.
- Gonçalo, M., Canelas, M., & Cardoso, J. (2009). Mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas principais reacções cutâneas de hipersensibilidade medicamentosa. *Trab Soc Dermatol Venerol* , 67, 385-407.
- Gonçalves, A. (2009). *Reacções adversas a medicamentos numa população de doentes de consulta externa de especialidades hospitalares*. Dissertação, Universidade da Beira Interior, Portugal.
- Horn, T., Mascaró, J., Mancini, A., Salasche, S., Saurat, J., & Stingl, G. (2003). *Dermatology* (Vol. 1). Mosby.
- Hung, S., Chung, W., Jee, S., Chen, W., Chang, Y., Lee, W., et al. (2006). Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and Genomics* , 16, 297-306.
- Kränke, B., & Aberer, W. (2009). Skin Testing for IgE-Mediated Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* , 29, 503-516.
- Lee, A., & Thomson, J. (2006). Adverse Drug Reactions. Pharmaceutical Press.
- Martin, R., Biswas, P., Freemantle, S., Pearce, G., & Mann, R. (1998). Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practise in England. *Br J Clin Pharmacol* , 46, 505-511.
- Martin, T., & Hui, L. (2008). Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J* , 121, 756-761.
- Merk, H., & Hertl, M. (1996). Immunologic Mechanisms of Cutaneous Drug Reactions. *Sem Cutan Med Surg* , 15, 228-235.
- Merk, H., Baron, J., Neis, M., Obrigkeit, D., & Karlberg, A. (2007). Skin: major target organ of allergic reactions to small molecular weight compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* , 224, 313- 317.
- Nagau-Dias, A., Barros-Nunes, P., Coelho, H., & Solé, D. (2004). Reações alérgicas a medicamentos. *Jornal de Pediatria* , 80, 259-266.
- Naisbitt, D. (2004). Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* , 194, 179-196.
- Pereira, F., Mudgil, A., & Rosmarin, D. (2007). Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* , 56, 181-200.
- Pichler, W. (2003). Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med* , 139, 683-693.
- Pichler, W. (2004). Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* , 24, 373-397.
- Posadas, S., & Pichler, W. (2007). Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts. *Clin Exp Allergy* , 989-999.
- Riedl, M., & Casillas, A. (2003). Adverse drug reactions: types and treatment options. *American Family Physician* , 68, 1781-90.

- Roychowdhury, S., & Svensson, C. (2005). Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *The AAPS Journal* , 7, E834-E846.
- Santos, A., & Gonçalo, M. (2009). Testes epicutâneos no diagnóstico de eritema pigmentado fixo. *Rev Port Imunoalergologia* , 17, 293-294.
- Schnyder, B. (2009). Approach to the Patient with Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* , 29, 405-418.
- Schnyder, B., & Pichler, W. (2009). Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc* , 84, 268-272.
- Svensson, C., Cowen, E., & Gasparly, A. (2000). Cutaneous Drug Reactions. *Pharmacol Rev* , 53, 357-379.
- Takahashi, R., Kano, Y., Yamazaki, Y., Kimishima, M., Mizukawa, Y., & Shiohara, T. (2009). Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* , 182, 8071-8079.
- Tey, H., Tian, E., & Tan, A. (2008). Drug interactions in dermatological practice. *Clin Exp Dermatology* , 541-550.
- Thong, B., & Blanca, M. (2009). Advances in the understanding of hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* , 9, 291-292.

#### Páginas consultadas na Internet:

<http://dre.pt/pdf1sdip/1995/10/245A00/65426547.pdf>. (s.d.). Obtido em 10 de 2009

[http://www.infarmed.pt/boletim\\_farmacovigilancia/13\\_2/default.htm](http://www.infarmed.pt/boletim_farmacovigilancia/13_2/default.htm). (s.d.). Obtido em 10 de 2009

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO\\_DE\\_RAM/Ficha\\_Medico.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/Ficha_Medico.pdf). (s.d.). Obtido em 10 de 2009

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/SISTEMA\\_FARMACOVIGILANCIA/snf.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/SISTEMA_FARMACOVIGILANCIA/snf.pdf). (s.d.). Obtido em 10 de 2009

[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM\\_FARMACOVIGILANCIA/farmac\\_4tr\\_1%20port.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/farmac_4tr_1%20port.pdf). (s.d.). Obtido em 10 de 2009