

**AMÉRICO MANUEL DA COSTA FIGUEIREDO**

REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS  
CUTÂNEAS  
ESTADO DA ARTE

SUMÁRIO DA LIÇÃO DE SÍNTESE

COIMBRA

2 0 0 8



*Sumário pormenorizado da Lição de Síntese destinado à prestação de provas para habilitação ao título de Professor Agregado em Medicina, na área de Medicina (Dermatologia e Venereologia) da Faculdade de Medicina de Coimbra.*

**Reacções adversas medicamentosas cutâneas - Estado da arte**

## Sumário da Lição de Síntese

### **Objectivos da Aula**

---

No final deve-se ser capaz de:

- Definir Reacção Adversa Medicamentosa Cutânea (RAMc)
- Conhecer a epidemiologia e custos para o Serviço de Saúde
- Conhecer a interacção fármaco-hospedeiro e os principais mecanismos fisiopatológicos das RAMc
- Conhecer algumas das RAMs decorrentes do efeito farmacológico do fármaco (tipo A) e as idiosincráticas (tipo B)
- Enumerar as enquadráveis em padrões de reacção cutânea e conhecer as dos padrões “específicos”.
- Conhecer os diagramas e métodos auxiliares de imputabilidade
- Conhecer as principais estratégias terapêuticas das RAMc
- Ter consciência da importância e das questões actuais referentes à farmacovigilância.

### **I - Introdução**

---

1. Conceito e Definição de Reacção Adversa Medicamentosa Cutânea
2. Epidemiologia, factores condicionantes e custos
3. Interacção fármaco-hospedeiro e factores ambientais

### **II - Classificação das RAMs**

---

1. Não imunológicas
2. Imunológicas

### **III - Fisiopatologia das Imunológicas**

---

1. Tipo I - mediadas por IgE
2. Tipo II - citotoxicidade mediada por anticorpos
3. Tipo III - mediadas por complexos imunes
4. Tipo IV - por mediação celular (IVa; IVb; IVc; IVd)

### **IV - Fisiopatologia das não Imunológicas**

---

1. Activação de vias metabólicas; Sobredosagem; Toxicidade cumulativa; Efeitos colaterais; Distúrbios ecológicos; Interações medicamentosas; Exacerbação de doenças dermatológicas pré-existentes.

#### **V - Clínica das reacções Adversas medicamentosas Cutâneas**

---

1. Conceito de Padrão de Reacção Cutânea
2. Padrões de reacção cutânea e RAMc
3. Padrões específicos de RAMc

#### **VI - Fármacos sob vigilância especial**

---

1. Principais grupos farmaco-terapêuticos nas RAMc
2. Experiência pessoal

#### **VII - Avaliação de uma RAM cutânea**

---

1. Avaliação Clínica
2. Detecção de resposta imunitária específica
3. Testes epicutâneos e experiência pessoal

#### **VIII - Tratamento**

---

1. Terapêutica de suporte
2. Terapêuticas específicas e de investigação

#### **IX - Farmacovigilância**

---

1. Sistema de farmacovigilância actual
2. Responsabilidades da Indústria Farmacêutica
3. Perspectivas futuras

#### **X - Conclusões**

---

**REACÇÕES ADVERSAS  
MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS  
- ESTADO DA ARTE**



## **REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS**

Américo Figueiredo

### INTRODUÇÃO

De forma global, as reacções adversas medicamentosas tornaram-se um sério problema de saúde e custos. Destas, as mais graves, mostraram causar ou contribuir para 6 a 7% de todas as hospitalizações, um aumento médio de 2 dias no tempo de hospitalização, e 100.000 mortes anuais nos Estados Unidos - e podem, segundo algumas estimativas, ter custos tão elevados como os próprios medicamentos. Nos E.U.A., durante o período de 1998-2005, os números de reacções adversas reportadas e de mortes relacionadas com elas aumentaram 260%. As reacções adversas medicamentosas são também um problema muito importante durante o desenvolvimento de um novo fármaco. No total, aproximadamente 4% de todos os novos medicamentos são suspensos do mercado devido a reacções adversas. Durante o período 1995-2005, pelo menos 34 fármacos foram suspensos, principalmente por efeitos hepatotóxicos ou cardiotoxicos, nomeadamente a cerivastatina, nefazodona, rofecoxib (Vioxx), terfenadina e troglitazona.

As reacções adversas medicamentosas cutâneas (RAMc) constituem 20-35% dos efeitos secundários dos fármacos, surgem em 2-3% dos doentes hospitalizados e motivam respectivamente 1 e 5 % das consultas e internamentos em Dermatologia. Têm por conseguinte um papel importante na prática clínica dermatológica, tendo a sua frequência vindo a aumentar nos últimos anos, não só em número como também em gravidade. Este facto prende-se naturalmente com o aumento do consumo de fármacos, o aumento da sua potência terapêutica e consequente toxicidade e o aumento da longevidade humana, com frequente recurso à polimedicação em indivíduos com capacidades metabólicas e de eliminação comprometidas.

O diagnóstico correcto é de grande importância clínica já que permite evitar a re-exposição, com reacções quase sempre mais graves, tanto no que diz respeito ao medicamento em causa como a outros fármacos com características estruturais e/ou farmacológicas semelhantes. Esta importância pode ter contornos farmacogenéticos, já que, por exemplo, nos anticonvulsivantes aromáticos existe um aumento do risco de iatrogenia familiar com uma provável relação com défices enzimáticos de transmissão hereditária. Queremos ainda salientar que muitas vezes estas reacções adversas não são identificadas durante os ensaios clínicos que suportam a comercialização do fármaco, dado o número limitado e a rigorosa selecção dos doentes incluídos nestes estudos.

Ainda que habitualmente benignas, as reacções cutâneas são eventualmente fatais e têm permitido colocar sob vigilância especial alguns fármacos que mais tarde se revelam com potencialidade de induzir reacções adversas graves, quer a nível exclusivamente cutâneo quer em outros órgãos ou sistemas, como aconteceu com alguns anti-inflamatórios não esteróides (AINE) de que são exemplos o benaxoprofeno e o isoxicam.

O seu diagnóstico é difícil porque clínico, sendo um diagnóstico de exclusão e não simplesmente uma constatação clínica ou biológica não havendo, até ao momento, qualquer auxílio através de exames complementares de diagnóstico. O facto de doenças cutâneas comuns, de prognóstico grave, tais como o lúpus eritematoso sistémico e alguns pseudolinfomas poderem ser induzidas por fármacos, aumenta ainda mais a importância das toxidermias no contexto geral da farmacovigilância.

O tratamento das toxidermias difere quanto à sua gravidade, mas é essencialmente um tratamento de suporte. É actualmente aceite que a suspensão imediata do fármaco em causa é a melhor atitude do ponto de vista de prognóstico. No caso do síndrome de Lyell, a mais grave das toxidermias, o tratamento mantém-se ainda muito polémico, quer quanto à utilização de corticosteróides sistémicos, imunoglobulinas ou mesmo a

fármacos inibidores de TNF $\alpha$  como o infliximab. Mesmo nos grandes Centros a mortalidade mantém-se muito elevada atingindo cerca de 30 % dos doentes.

As reacções adversas medicamentosas cutâneas podem ser classificadas no que respeita à patogénese e à morfologia clínica.

Em relação à patogenia são tipicamente divididas nas que são dependentes da dose e previsíveis, tendo por base os conhecimentos da farmacodinâmica do fármaco (tipo A ou Aumentadas) e aquelas que são imprevisíveis, independentes da dosagem, não relacionadas com a farmacologia do fármaco e muitas vezes mediadas imunologicamente (tipo B ou Bizarras). No entanto, é muitas vezes difícil enquadrar determinada reacção a qualquer destes tipos e, deste modo, sub-divisões mais complexas têm sido propostas, baseadas na relação com a dosagem, tempo de aparecimento e susceptibilidade do doente. Nestas classificações didácticas, outros critérios são tidos em conta, incluindo a clínica da reacção (a cronologia e a severidade) e características do indivíduo (a genética, doenças subjacentes e alterações biológicas que conferem susceptibilidade).

As lesões tipo C, são aquelas que decorrem de terapêutica cumulativa e muito prolongada como, por exemplo, o pseudolinfoma cutâneo induzido por fármacos e a nefropatia a analgésicos.

As lesões tipo D, são as muito tardias como a carcinogénese e a teratogénese.

As lesões tipo E, são resultantes da suspensão do medicamento, como o agravamento da psoríase após a suspensão de agentes biológicos ou mesmo o “efeito rebound”, isto é, o agravamento de 25% ou mais relativamente à situação inicial.

As lesões de tipo F, que devem ser relatadas do mesmo modo, somente a ineficácia terapêutica.

As reacções mediadas imunologicamente podem ser dependentes das imunoglobulinas E; mediadas por complexos imunes; citotoxicidade mediada por anticorpos ou por mecanismos de imunidade celular.

As reacções não-imunológicas podem resultar directamente ou indirectamente da sua farmacodinâmica; da sobredosagem; da acumulação tecidual; dos efeitos colaterais; de distúrbios ecológicos; interacções medicamentosas; ou constituírem uma exacerbação ou desencadeamento de doenças dermatológicas comuns.

Alguns padrões de reactividade cutânea têm de ser sempre equacionados como eventuais reacções adversas medicamentosas (RAM). Estes incluem a urticária; as erupções de fotossensibilidade, o eritema polimorfo ou multiforme, distúrbios da pigmentação, reacções morbiliformes, eritema pigmentado fixo; eritema nodoso, necrose epidérmica tóxica, reacções liquenóides e reacções bolhosas.

### **PATOGÉNESE DAS REACÇÕES ADVERSAS CUTÂNEAS**

As reacções adversas medicamentosas (RAM) cutâneas podem resultar de mecanismos imunológicos e não imunológicos. As reacções imunológicas representam somente 25% de todas as RAM cutâneas e requerem a activação de vias imunológicas do hospedeiro sendo genericamente designadas de “alergia cutânea”. As RAM que ocorrem através de mecanismos não imunológicos não requerem qualquer resposta imune do hospedeiro e podem ser devidas a activação de vias metabólicas, sobredosagem, toxicidade cumulativa, efeitos colaterais, distúrbios ecológicos, interacções medicamentosas, alterações metabólicas ou exacerbação de doenças cutâneas pré-existentes. As RAM não imunológicas são muito mais comuns que as RAM de causa alérgica. Porque a pele responde a uma variedade de estímulos através de um número limitado de padrões de reactividade cutânea é muitas vezes impossível especificar o fármaco responsável ou os mecanismos patogénicos envolvidos, somente na base do aspecto clínico. O mecanismo patogénico da grande maioria das RAM cutâneas mantém-se, no entanto, desconhecido.

REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS DE CAUSA IMUNOLÓGICA

Os fármacos induzem frequentemente uma resposta imune, no entanto, somente num pequeno número de indivíduos essa resposta imunológica tem tradução clínica. É conhecido que a maioria dos doentes expostos à penicilina desenvolvem anticorpos contra este fármaco embora não desenvolvam qualquer reacção adversa. Deste modo a activação de mecanismos imunológicos não resulta invariavelmente em resposta adversa medicamentosa. Múltiplos factores condicionam a capacidade de um fármaco para desencadear uma resposta imune. Estes incluem características moleculares, condicionantes individuais e influências ambientais.

**Características moleculares:** A complexidade e tamanho moleculares estão associados ao aumento da imunogenicidade e, deste modo, macromoléculas tais como proteínas, péptidos hormonais e dextrans são frequentemente antigénicos. A maioria dos fármacos que utilizamos são moléculas pequenas com pesos moleculares de menos de 1000 daltons. A capacidade de tais moléculas desenvolverem uma resposta imune depende da sua capacidade para formar ligações covalentes estáveis com macromoléculas tecidulares. Deste modo, um fármaco funciona habitualmente como um hapteno. A maior parte dos fármacos têm uma capacidade quase nula para formar ligações covalentes com os componentes tecidulares, mas a sensibilização clínica pode resultar da sua conversão metabólica para produtos imunologicamente reactivos, ou de excipientes ou conservantes das formas farmacêuticas.

**Resposta do hospedeiro:** A via de administração de um fármaco pode influenciar a natureza da resposta imune. As aplicações locais de antigénios tendem a induzir hipersensibilidade retardada. A exposição a antigénios por via oral ou nasal estimula a secreção de imunoglobulinas A e E e ocasionalmente Ig M. Algumas substâncias sensibilizam facilmente quando aplicadas na pele mas fazem-no dificilmente se ingeridas ou aplicadas sobre

uma mucosa. A sensibilização através da aplicação intravenosa de fármacos é variável: é mais provável a anafilaxia ser desencadeada por esta forma de administração tal como é deste modo que se fazem dessensibilizações para fármacos imprescindíveis como, por exemplo, a penicilina.

A quantidade de fármaco e a variabilidade individual na capacidade de absorver e metabolizar uma dada substância pode alterar a capacidade imunológica. A capacidade individual de acetilação da hidralazina dá-nos um exemplo clínico desse fenómeno. A hidralazina pode induzir uma síndrome clínica e biologicamente semelhante ao lúpus eritematoso sistémico que é mais frequente nos acetiladores lentos que nos acetiladores rápidos.

**Factores ambientais:** os factores ambientais podem afectar directamente a resposta do hospedeiro a um agente terapêutico ou interagir com o fármaco de diversos modos a tal ponto que ele se torne ou não um agente reactivo. Um exemplo da primeira possibilidade são as infecções virusais tal como a infecção VIH, mas das quais o paradigma é a mononucleose infecciosa. A existência desta afecção parece interagir com a resposta do hospedeiro e aumentar a frequência das erupções morbiliformes induzidas pela ampicilina ou amoxicilina. A segunda possibilidade é representada pela necessidade da exposição à luz para induzir as reacções de fotossensibilidade a fármacos, tais como as tetraciclina ou os anti-inflamatórios não esteróides (AINE).

**Factores genéticos e de farmacogenómica:** Para um número muito pequeno de fármacos, em que as RAMs eram no passado consideradas imprevisíveis, existem actualmente biomarcadores farmacogenómicos para predição de reacções graves. Exemplos incluem a associação entre o gene HLA-B\*57:01 e reacções de hipersensibilidade ao abacavir, HLA-B\*15:02 e síndrome de Stevens Johnson induzido pela carbamazepina em Chineses Han, HLA-B\*58:01 e síndrome de Stevens-Johnson induzido pelo alopurinol, alelos mutantes do citocromo P450 CYP2C9 e hemorragias com a varfarina e um genotipo da S-metiltransferase da tiopurina associado a uma deficiência do enzima e mielotoxicidade da azatioprina e da mercaptopurina. Com algumas

eventuais excepções, testes farmacogenéticos de rotina só estão a ser conduzidos em alguns centros com dois destes biomarcadores: o CYP2C9 e a S-metiltransferase da tiopurina.

Embora ainda em início, não devemos sub-estimar o valor enorme de estudos de associação genética proporcionado por um fenótipo bem determinado. Deste modo tem sido demonstrado que as reacções de hipersensibilidade severa à carbamazepina, ao contrário das erupções maculo-papulosas moderadas, têm um locus predisponente no haplotipo ancestral MHC 8.1.. Do mesmo modo, e como mencionado anteriormente, as mais sérias reacções à carbamazepina como a síndrome de Stevens Johnson e a necrose epidérmica tóxica, estão fortemente associados com o *HLA-B\*1502* nos chineses Han. No entanto, a síndrome de hipersensibilidade, na mesma população, mostra uma associação com o gene da motilina. Objectivamente, pode não ser sempre fácil enquadrar doentes porque as reacções cutâneas podem ter aspectos de síndromas de sobreposição, mas utilizar simultaneamente investigações simples, como tem sido feito com os testes epicutâneos e encontrar fenótipos intermediários pode ser muito útil. Embora tenhamos estado sempre concentrados nas reacções adversas medicamentosas, os argumentos para a determinação de um fenótipo exacto, apontam claramente para qualquer forma de resposta farmacológica, quer seja a toxicidade quer seja a eficácia.

#### PATOGÉNESE DAS REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS DE CAUSA IMUNOLÓGICA

**Reacções dependentes de IgE.** As reacções dependentes de imunoglobulinas E (Ig E) são talvez as mais bem estudadas e os sintomas incluem prurido, urticária, angioedema, bronco-espasmo e edema laríngeo. Pode também resultar choque anafilático com hipotensão e morte. As reacções imediatas ocorrem habitualmente em minutos após a exposição ao medicamento, mas reacções do mesmo tipo podem ocorrer algum tempo após a administração do fármaco. As reacções dependentes de IgE são mais frequentes com derivados das penicilinas que com quaisquer outros fármacos

e apresentam uma sintomatologia clínica variada resultante da libertação de mediadores químicos de mastócitos celulares sensibilizados ou de basófilos circulantes. Tais mediadores incluem habitualmente a histamina, bem como as prostaglandinas e leucotrienos.

**Reacções citotóxicas:** Estas reacções citotóxicas são mediadas por IgG e têm, classicamente, 3 mecanismos possíveis. No primeiro, um fármaco pode reagir com um tecido celular e introduzir grupos hapténicos na sua superfície o que o torna susceptível aos anticorpos ou à citotoxicidade mediada por linfócitos. No segundo, os complexos anticorpo-fármaco formados em circulação podem ligar-se a uma célula e lesá-la, tendo ela o papel de “espectador inocente”. No terceiro os fármacos podem induzir respostas imunes que atingem indirectamente antigénios específicos tecidulares. Os mecanismos citotóxicos, não foram ainda definitivamente demonstrados em RAM cutâneas, embora possam estar presentes nos pênfigos vulgares induzidos por substâncias com o grupo tiol, tais como a penicilamina e o captopril, bem como na púrpura induzida por fármacos.

**Reacções a complexos imunes.** As reacções a fármacos produzidas pela deposição de complexos imunes circulantes, evidenciam-se clinicamente, na sua forma clássica, pela doença do soro, sendo caracterizadas por febre, artrite, nefrite, neurite, edema e uma erupção papulosa ou urticariforme. A produção desta síndrome requer um antigénio que se mantenha em circulação por algum tempo e, deste modo, quando o anticorpo é sintetizado são formados complexos imunes circulantes. Os fármacos são actualmente a causa mais frequente de doença do soro. Os sintomas desenvolvem-se após uma semana ou mais dias da exposição a um medicamento, sendo este período de latência o necessário para sintetizar os anticorpos. Os fármacos que produzem doença do soro incluem as B-lactaminas, sulfamidas, tiouracilo, corantes colecistográficos, hidantoína, ácido aminosalicílico e estreptomicina. Outras formas de RAMs também causadas por imunocomplexos circulantes são as vasculites e a urticária.

**Reacções por mediação celular:** O papel patogénico das respostas imunes por mediação celular tem como paradigma o eczema de contacto alérgico mas tem sido, cada vez mais evidenciado em outras RAMs cutâneas, tais como as reacções fotoalérgicas, as erupções morbiliformes e o eritema pigmentado fixo. Esta patogenia representa a forma mais comum de reacções mediadas imunologicamente, não são dependentes da dosagem, iniciam-se 7-21 dias após início da medicação - isto é podem ser diagnosticadas após esta já ter sido suspensa -, acompanham-se eventualmente de eosinofilia sanguínea ou tecidual, e podem reaparecer se fármacos quimicamente relacionados com o agente causal forem administrados.

Actualmente quatro formas de reacção por imunidade celular estão descritas. A tipo IVa, resposta do tipo Th1, mediada por interferon  $\gamma$  levando a activação de monócitos e a resposta de eczema; a tipo IVb, resposta do tipo Th2, mediada pelas interleucinas 4 e 5, induzindo inflamação eosinofílica e responsáveis por exantemas maculo-papulosos e exantemas bolhosos; a tipo IVc, mediada por linfócitos T citotóxicos CD4 ou CD8 e responsável por exantema maculoso, eczema, exantemas bolhosos e exantema pustuloso; a tipo IVd mediada por células T, induzindo recrutamento e activação de neutrófilos e responsável por exantema pustuloso.

Só a necessidade de ser didáctico, embora cedendo a uma visão redutora da realidade, permite apresentar os 4 maiores tipos de reacção imunitária como causadores das reacções adversas medicamentosas com expressão cutânea. Na realidade um único fármaco pode iniciar respostas imunitárias múltiplas e determinantes antigénicos múltiplos podem ser formados por um único fármaco. Por exemplo, um determinante antigénico major e vários determinantes antigénicos minor foram identificados para a penicilina.

## **REACÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS CUTÂNEAS DE CAUSA NÃO IMUNOLÓGICA**

**Activação não-imunológica de via efectora:** Reacções a fármacos podem

simular reacções alérgicas mas não estão dependentes da activação imunitária. Tais reacções podem resultar da activação de vias efectoras não imunológicas. Três mecanismos têm sido descritos. Primeiro, fármacos podem estimular a libertação de mediadores mastocitários e estas reacções apresentarem-se na forma de urticária e/ou angioedema. As reacções urticariformes por opiáceos e polimixina B podem ocorrer por este mecanismo. Segundo, alguns fármacos podem activar o complemento na ausência de anticorpos. Este pode ser o mecanismo através do qual os meios de radiocontraste causam reacções de urticária ou mesmo de anafilaxia. Terceiro, existem fármacos que podem alterar as vias de metabolismo do ácido araquidónico e tal acção pode explicar as reacções anafilatóides ao ácido acetilsalicílico (AAS) e outros AINE.

**Sobredosagem:** As manifestações de sobredosagem são preditíveis para muitos fármacos e os sintomas são frequentemente uma exacerbação da sua acção farmacológica. Pode existir sobredosagem em doentes a que foram dadas as doses correctas de determinado fármaco sendo que, individualmente, podem ter diferentes graus de absorção, distribuição e principalmente de excreção. Um exemplo são as equimoses fáceis induzidas pela cumarina.

**Toxicidade cumulativa.** Esta toxicidade resulta da acumulação dos fármacos ou dos seus metabolitos na pele. A consequência clínica são alterações da cor. Em algumas circunstâncias o fármaco pode ser acumulado nas células fagocitárias da pele ou mucosas tal como ocorre em doentes após exposição prolongada à prata, bismuto, mercúrio ou minociclina.

**Efeitos colaterais:** Os efeitos colaterais são parte da acção farmacológica normal do fármaco, embora não sendo o seu principal objectivo. Um exemplo é a alopecia induzida pela utilização de agentes citotóxicos antineoplásicos.

**Distúrbios ecológicos:** São o resultado das alterações na flora normal da pele e mucosas, permitindo o crescimento anormal de determinado

organismo. A candidíase oral ou ano-genital durante a administração de um antibiótico de largo espectro é o exemplo mais comum.

**Interações medicamentosas:** Existem mecanismos vários através dos quais os fármacos podem interagir para causar reacções adversas. Os fármacos podem competir para a mesma proteína transportadora sérica. Deste modo, a cumarina pode ser substituída no seu local de ligação pelos AINE, tendo como resultado lesões cutâneas hemorrágicas.

**Modificações metabólicas:** Os fármacos podem alterar o estado nutricional ou metabólico de forma suficientemente importante para causar lesões cutâneas. Por exemplo, fármacos, como a hidantoína, que interferem com o metabolismo ou absorção do ácido fólico, aumentam o risco de estomatite. Adicionalmente, fármacos como a isotretinoína que alteram o metabolismo lipídico podem causar xantomas por elevação das lipoproteínas de muito baixa densidade.

**Exacerbação de doenças dermatológicas pré-existentes:** Uma variedade de fármacos são capazes de exacerbar doenças dermatológicas pré-existentes. Só como exemplo, o lítio pode agravar quer o acne quer a psoríase. Os beta bloqueantes, antimaláricos de síntese e os AINE podem induzir psoríase e a suspensão dos corticosteróides tópicos ou sistémicos pode agravar esta mesma doença.

#### MORFOLOGIA DAS LESÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A REACÇÕES MEDICAMENTOSAS

As RAM cutâneas são frequentemente identificadas como síndromas ou afecções cutâneas conhecidas. Porque a pele reage de formas padronizadas a uma grande variabilidade de estímulos, múltiplos medicamentos podem induzir lesões cutâneas idênticas. Por outro lado, o mesmo medicamento pode dar origem a RAM cutâneas as mais diversas.

Uma das formas mais comuns da apresentação destas reacções adversas são as actualmente designadas por padrões de reacção cutânea que podem ter causas variadas entre as quais a iatrogenia medicamentosa.

Por outro lado, existem reacções cutâneas tão características que praticamente identificam uma reacção adversa medicamentosa e permitem um diagnóstico clínico de grande especificidade. Noutros casos, é o facto das lesões serem tão aberrantes clinicamente e não enquadráveis em qualquer quadro clínico que permite evocar com sucesso o diagnóstico de uma RAM cutânea.

#### PADRÕES DE REACÇÃO CUTÂNEA

**Reacções morbiliformes:** Reacções maculo-papulosas ou morbiliformes, são provavelmente as mais comuns de todas as reacções induzidas por medicamentos. São frequentemente simétricas e consistem em máculas eritemato-papulosas que podem confluir. A erupção inicia-se frequentemente pelo tronco ou em áreas de pressão ou traumatismo. Os testes laboratoriais raramente auxiliam no diagnóstico ou na sua diferenciação de um exantema viral, que é o seu principal diagnóstico diferencial. Embora a suspensão seja a prática habitual, estas reacções tendem a desaparecer lentamente apesar da continuação da utilização do fármaco. Mecanismos de hipersensibilidade têm sido identificados, nomeadamente os de mediação celular; no entanto estas reacções nem sempre reaparecem com a re-introdução.

As reacções morbiliformes seguem a cronologia típica das erupções induzidas por fármacos, ocorrendo habitualmente cerca de uma semana após o início da terapêutica; no entanto com alguns fármacos, especialmente betalactaminas, podem ocorrer mais de duas semanas após o início do tratamento ou mesmo após o tratamento já ter terminado.

A erupção morbiliforme ocorre em 50 a 80% dos doentes a tomar ampicilina ou amoxicilina no contexto de mononucleose infecciosa ou em doentes a

tomar estes fármacos em conjunto com alopurinol.

**Urticária.** A urticária é uma reacção cutânea caracterizada por pápulas eritematosas e edematosas acompanhadas de prurido. As lesões variam em tamanho desde um pequeno ponto até uma vasta área. As lesões individuais não duram mais de 24 horas e quando ultrapassam esse tempo deve pensar-se em vasculite urticariana. Quando a derme e a hipoderme são atingidas existe um edema intenso e a reacção é designada de angioedema. A urticária, tal como as reacções morbiliformes, estão entre as mais comuns reacções adversas medicamentosas cutâneas.

Esta afecção quando induzida por medicamentos pode ser causada por vários mecanismos: dependente das IgE, de imunocomplexos circulantes ou resultar da activação de vias orgânicas efectoras. Reacções de urticária dependentes de IgE ocorrem habitualmente nas 36 horas seguintes à tomada do fármaco mas podem ocorrer em poucos minutos. Porque anticorpo e antigénio têm que estar conjuntamente em circulação, a urticária induzida por imunocomplexos associada a doença do soro pode ocorrer 4 a 12 dias após a tomada do fármaco. Nesta síndrome, a erupção urticariana pode ser acompanhada por febre, hematúria e artralgias, tal como sintomas neurológicos e hepáticos. Certos fármacos tais como os AINE, nomeadamente o ácido acetilsalicílico e contrastes radiográficos, podem induzir reacções urticarianas que se assemelham na cronologia às reacções imediatas mediadas por IgE. Os fármacos podem também induzir urticária crónica, que é definida por se prolongar por mais de 6 semanas ou 3 meses consoante os autores. A razão para tais lesões não está esclarecida. Embora o AAS, as betalactaminas e produtos de origem sanguínea sejam as mais frequentes causas de urticária, esta tem sido associada a praticamente todos os fármacos.

**Reacções de fotossensibilidade.** O conceito de fotossensibilidade, diz respeito às alterações cutâneas, de características clínicas variadas, localizadas essencialmente às áreas expostas e nas quais a luz tem um papel fisiopatológico fundamental.

A interacção, a nível da pele, entre uma substância foto-activa (cromóforo) e luz de comprimento de onda adequado induz uma sequência de alterações fotofísicas, fotoquímicas e fotobiológicas, globalmente designadas por reacção de fotossensibilização. Estas podem ter diversas etiopatogenias, podendo suceder à irradiação de cromóforos exógenos (medicamentos ou outras substâncias químicas) tomando contacto com a pele, quer por aplicação local quer por administração sistémica.

A fotossensibilidade clínica de causa exógena é induzida pela exposição concomitante ou sequencial a certos agentes químicos (fotossensibilizantes) e à radiação não ionizante. Entre os agentes causais contam-se medicamentos de utilização tópica ou sistémica e diversas outras substâncias tais como: cosméticos, conservantes alimentares, produtos industriais e agrícolas.

A introdução das sulfamidas como agentes anti-infecciosos, nos anos 30, foi de imediato seguida por descrições clínicas de fotossensibilidade. Nos anos 60 e 70, com a introdução, em alguns países europeus, nomeadamente em Inglaterra, dos primeiros sistemas de farmacovigilância (Committee on Safety of Medicines), verificou-se que a dimetilclortetraciclina, a protriptilina e o ácido nalidíxico eram então os principais agentes fotossensibilizantes.

Actualmente é muito extensa a lista de fármacos sistémicos aos quais já foram atribuídas reacções de fotossensibilidade. Para várias destas substâncias, este efeito adverso é frequente (ácido nalidíxico, amiodarona, azapropazona, clorpromazina, piroxicam, protriptilina, psoralenos, retinóides especialmente a isotretinoína, sulfamidas principalmente o cotrimoxazol, tetraciclina especialmente a dimetilclortetraciclina e tiazidas).

No entanto, tendo em conta as publicações mais recentes e a nossa própria experiência, é possível prever que os anti-inflamatórios não esteróides, as tetraciclina, os fármacos citotóxicos anti-neoplásicos e algumas das novas quinolonas têm potencialidades para serem os principais fármacos fotossensibilizantes deste início do novo milénio.

As reacções de fotossensibilidade a fármacos são actualmente divididas em dois modelos teóricos, importantes para uma melhor compreensão e caracterização destes fenómenos: as reacções fototóxicas e as reacções fotoalérgicas. As reacções de fototoxicidade consubstanciam um efeito lesivo directo sobre os tecidos, tendo uma base essencialmente fotoquímica; As reacções fotoalérgicas são mediadas pelo sistema imune, e após a formação de um foto-antigénio, são em tudo idênticas ao eczema de contacto alérgico.

Os fármacos podem também induzir doenças de fotossensibilidade. Por exemplo, a procainamida e as tiazidas podem induzir lúpus eritematoso tal como a isoniazida (INH) pode causar pelagra.

**Alterações da pigmentação.** Os fármacos podem causar alterações pigmentares da pele por vários mecanismos. Alguns estimulam a actividade melanocítica e aumentam a pigmentação. A deposição do fármaco pode também levar a pigmentação; este fenómeno ocorre frequentemente com os metais pesados, tais como a prata, o ouro, bismuto e mercúrio. As fenotiazinas podem depositar-se na pele, e nos casos de terapêutica prolongada, uma coloração cinzenta escura é por vezes notada. Os antimaláricos podem causar uma pigmentação cinzenta ou amarela. O uso prolongado de derivados da hidantoína podem produzir uma pigmentação “tipo melasma” na mulher. O exame histológico é portanto de grande auxílio nas doenças por deposição de fármacos.

A clofazimina, utilizada no tratamento da doença de Hansen e em outras afecções pontuais, causa uma cor escura que leva muitos doentes a suspender a terapêutica. Também os contraceptivos orais podem causar melasma e a adrenocorticotrofina (ACTH) exógena uma hiper melanose semelhante, em aparência, à doença de Addison. Para além da mudança de cor da superfície cutânea, fármacos como os metais pesados, cobre, antimaláricos, compostos arsenicais e ACTH podem provocar alterações de coloração da mucosa oral.

**Reacções liquenóides.** Erupções cutâneas induzidas por certos fármacos e outros compostos, podem ser idênticas clínica e histologicamente ao líquen plano, embora cedam à suspensão do fármaco responsável. Uma erupção liquenóide pode ter pápulas eczematosas e reacções cutâneas eczematosas generalizadas com marcada descamação. As lesões são simétricas, em placas por vezes psoriasiformes e muitas vezes com fotodistribuição. As mucosas podem também ser envolvidas e algumas vezes de forma isolada. Os fármacos indutores são os sais de ouro, anti-maláricos, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e metais pesados.

**Eritema nodoso.** O eritema nodoso é um padrão de reacção cutânea caracterizado por nódulos eritematosos sub-cutâneos e dolorosos, que estão geralmente localizados na face anterior das pernas. A hipersensibilidade a fármacos é uma das causas desta reacção e os contraceptivos orais têm sido frequentemente responsabilizados. Como padrão de reacção, é obrigatória a exclusão da tuberculose e da sarcoidose. O mecanismo fisiopatológico do eritema nodoso induzido por fármacos é desconhecido embora dados indirectos apontem para um mecanismo mediado celularmente.

**Síndrome de Sweet.** A síndrome de Sweet (dermatose aguda febril neutrofílica) caracteriza-se por pápulas e placas que ocorrem mais frequentemente na face, pescoço, tronco e extremidades. A superfície das lesões é caracteristicamente em relevo de montanha, com aspecto pseudo-vesiculoso ou com lesões pustulosas. Os sintomas sistémicos são muito comuns e incluem febre, artralgias e artrite e pode também ter envolvimento mucoso tal como conjuntivite, episclerite e ulcerações orais. A avaliação laboratorial revela habitualmente uma velocidade de sedimentação aumentada, neutrofilia e leucocitose. Para além de fármacos, a síndrome de Sweet acompanha-se frequentemente de infecções da orofaringe e pode ter associação a neoplasias, doenças inflamatórias e gravidez.

**Erupções vesiculo-bolhosas.**

Estas lesões vesículo-bolhosas podem assemelhar-se a pênfigo, penfigóide bolhoso, dermatose IgA linear ou penfigóide cicatricial. Podem também acompanhar uma grande variedade de reacções cutâneas, especialmente erupções morbiliformes severas. O ácido nalidíxico tem sido referido como causando reacções bolhosas. Adicionalmente, as bolhas podem ser uma parte integrante do eritema multiforme, da necrólise epidérmica tóxica, do eritema pigmentado fixo e das reacções de fotossensibilidade, nomeadamente da pseudoporfíria cutânea tarda. O furosemido parece ser uma causa particularmente frequente de erupções bolhosas que são indistinguíveis de doenças bolhosas auto-imunes. Outros exemplos de tais erupções são o pênfigo do tipo foliáceo desencadeado pela penicilamina e por outros fármacos com grupos tiol, com grupos dissulfureto ou anéis com grupos enxofre, que são metabolizados para grupos tiol. Por outro lado os pênfigos induzidos por fármacos sem grupos tiol, são do tipo do pênfigo vulgar ou do vegetante e têm, tal como estes, mais frequentemente lesões das mucosas. O penfigóide cicatricial tem sido observado com a clonidina. De salientar que estas afecções induzidas por fármacos têm imunofluorescência directa e indirecta positivas e cedem habitualmente à suspensão do fármaco, no entanto, o pênfigo induzido pela penicilamina requer muitas vezes o tratamento com corticosteróides sistémicos.

**Vasculite.** A vasculite cutânea necrótica, apresenta-se frequentemente como lesões purpúricas palpáveis que podem ser generalizadas, mas que se localizam mais frequentemente nas extremidades inferiores ou em outras áreas de declive. Lesões urticariformes, úlceras ou bolhas hemorrágicas podem também ocorrer. A vasculite pode ser limitada à pele ou pode envolver outros órgãos, tais como o rim, fígado, cérebro e articulações. Os fármacos são uma das múltiplas causas de vasculite. Embora se acredite que os mecanismos imunes são responsáveis pelas vasculites induzidas por fármacos, a patogenia é ainda desconhecida. De forma ainda mais complexa, o propiltiouracilo induz uma vasculite cutânea que é acompanhada por leucopenia e esplenomegalia. Muitos fármacos têm sido imputados como

causa de vasculite. Entre estes incluem-se o alopurinol, as tiazidas, as betalactaminas e a difenilhidantoína.

**Eritema multiforme.** O eritema multiforme ou polimorfo é uma doença aguda, inflamatória, autolimitada da pele e mucosas, caracterizada por lesões específicas em íris ou em alvo. O início é geralmente súbito e a reacção é muitas vezes associada com odinofagia.

A patogénese do eritema multiforme induzido por fármacos continua a ser controversa. No entanto, a evidência colhida dos doentes com eritema multiforme associado a infecções por vírus herpes simplex ou por mycoplasma pneumoniae, sugerem que esta síndrome pode ser causada por um mecanismo linfocitário mediado por complexos imunes. Muitos fármacos têm sido associados com eritema multiforme; no entanto, as sulfonamidas de longa duração de acção são as mais bem estudadas. O eritema multiforme induzido pelas sulfonamidas inicia-se geralmente depois de 7 a 14 dias de exposição ao fármaco e é caracterizado por febre associada com reacção cutâneo-mucosa severa (síndrome de Stevens-Johnson - SSJ). Outros fármacos que foram frequentemente associados a eritema multiforme incluem penicilinas, difenilhidantoína e fenilbutazona.

**Pseudolinfoma induzido por fármacos** - trata-se de um infiltrado linfocítico benigno, induzido por fármacos, que mimetiza histológica, clinicamente ou de ambas as formas, o linfoma cutâneo. Enquanto que a apresentação clínica pode ser altamente variável, os doentes típicos apresentam-se com o desenvolvimento insidioso de uma lesão única assintomática (pápula, nódulo ou placa), após semanas a meses de exposição ao fármaco. De forma menos frequente, lesões múltiplas ou envolvimento cutâneo generalizado, que pode assumir formas de eritrodermia, são também diagnosticados. Habitualmente, as lesões cutâneas desaparecem após vários meses de suspensão do fármaco responsável e podem recorrer após re-introdução do fármaco.

Desde o seu relato inicial como reacção à difenilhidantoína, há mais de 50 anos, várias dezenas de fármacos têm sido implicados neste tipo de reacções,

sendo os grupos farmacológicos mais relatados os anti-arrítmicos, antidepressivos e os antihipertensores. Os clínicos devem pôr a hipótese deste diagnóstico em doentes com lesões clínicas compatíveis e uma história de terapêutica farmacológica com um ou mais dos fármacos potenciais.

O pseudolinfoma induzido por fármacos é um sub-tipo de pseudolinfoma cutâneo, um grupo heterogéneo de processos linfoproliferativos cutâneos T ou B, com características histológicas de malignidade, mas comportamento clínico benigno. Na maioria dos casos de pseudolinfoma cutâneo a causa é desconhecida. Quando a causa é conhecida, muitos autores sugerem que o agente causal deve ser inscrito no diagnóstico. Em conjunto com medicamentos, outras causas reportadas de pseudolinfoma cutâneo incluem fotossensibilidade, traumatismo, foliculites, agentes estranhos (corantes de tatuagens, picadas de insecto, sarna, veneno de artrópodes, vacinações, injeções de hipossensibilização, acupunctura) e infecções (VIH, vírus varicela-zoster, infecção por *Borrelia*).

### **PADRÃO ESPECÍFICO**

**Pustulose exantemática aguda generalizada.** Esta afecção é caracterizada pelo aparecimento súbito e habitualmente simultâneo de febre elevada e de uma erupção edematosa disseminada, rapidamente coberta de centenas de pústulas não foliculares, superficiais, de pequeno tamanho (0,3 a 0,5 cm de diâmetro) predominando no tronco e nas grandes pregas: púrpura e lesões atípicas podem também estar presentes. Existe habitualmente leucocitose marcada com neutrofilia. Esta afecção é rápida e espontaneamente resolutive, tendo uma evolução geralmente favorável em menos de 2 semanas. O principal diagnóstico diferencial é a psoríase pustulosa. A causa principal são os antibióticos, principalmente as betalactaminas e os macrólidos, embora a carbamazepina e os antagonistas dos canais do cálcio sejam também frequentemente imputados. O período

entre a administração do medicamento e o aparecimento das lesões é a maior parte das vezes de 2 horas a 2 dias, embora mais raramente o intervalo para o desencadeamento da erupção possa atingir as 2 a 3 semanas.

**Eritema pigmentado fixo.** Este quadro clínico é de etiologia desconhecida. Clinicamente é caracterizado por lesão única ou por poucas lesões, eritematosas ou violáceas e bem delimitadas, seguidas de hiperpigmentação. As lesões envolvem frequentemente a face, tronco e região genital com sensação de queimadura. A mucosa oral e genital podem também ser envolvidas. Enquanto que a inflamação aguda desaparece rapidamente, a hiperpigmentação residual persiste e até de forma exclusiva. Em novo contacto, a lesão ou lesões reaparecem, mas sempre na mesma localização. É característica a existência de um período refractário durante o qual o fármaco responsável não induz qualquer reacção. Uma larga variedade de agentes têm sido associados a eritema pigmentado fixo: sulfamidas, tetraciclinas, AINE e barbitúricos são talvez as causas mais frequentes. Reacções cruzadas podem ocorrer entre diferentes tetraciclinas, alguns AINE mas não foram observadas no que respeita às sulfamidas. O exame histopatológico é de utilidade para confirmação do diagnóstico clínico. O eritema pigmentado fixo é caracterizado por um infiltrado na derme papilar de células mononucleares que envolve a junção dermo-epidérmica. Degenerescência extensa das células basais pode levar à formação de bolhas tal como ao aparecimento de melanina na derme superficial.

**Síndrome de Hipersensibilidade a Fármacos (SH)** - Esta síndrome é uma reacção adversa medicamentosa grave e potencialmente fatal. É conhecida desde há vários anos sob variadas designações, que destacavam ou o fármaco incriminado (ex: SH à sulfona, SH à carbamazepina), ou o órgão mais afectado (ex: hepatite de hipersensibilidade, pneumonite eosinofílica). Como tentativa de uniformizar a nomenclatura foram recentemente propostas duas designações: DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) e DIDMOHS (Drug Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity

Syndrome), tendo o termo DRESS vindo a ganhar maior aceitação no espaço europeu e actualmente mesmo nos E.U.A..

O termo Síndrome de Hipersensibilidade é utilizado para designar um padrão de reacção adversa medicamentosa (RAM), caracterizado por uma erupção cutânea generalizada, febre, linfadenopatia, hepatite e alterações hematológicas com eosinofilia e linfócitos activados, podendo ainda ser atingido qualquer outro órgão. As manifestações clínicas iniciais, geralmente a febre e a erupção cutânea, surgem habitualmente nas primeiras 2 a 6 semanas de tratamento, e ocasionalmente mesmo com maior intervalo temporal. Em indivíduos já sensibilizados a reacção pode ocorrer mais precocemente.

As lesões cutâneas podem ter aspectos variados, desde a erupção morbiliforme (mais frequente), a erupções escarlatiniformes, eczematiformes, urticarianas, purpúricas e pustulosas, indo o seu espectro clínico até à eritrodermia. O envolvimento das mucosas é pouco frequente. O edema da face, mais marcado a nível peri-orbitário, é muito característico.

Outras manifestações incluem alterações hematológicas, hepáticas e ganglionares; mais raramente envolvimento cardíaco, renal, pulmonar ou em qualquer outro órgão. A nível do sangue periférico é habitual a leucocitose com linfócitos activados e eosinofilia, podendo esta ter início apenas ao fim da 1ª ou 2ª semana de evolução. A hipereosinofilia pode induzir toxicidade a nível das células endoteliais, conduzindo a disfunção cardíaca, gastrointestinal, pulmonar, renal ou do SNC. O envolvimento hepático é a manifestação visceral mais comum, geralmente na forma de hepatite, com elevação isolada dos valores das transaminases, mas a insuficiência hepática pode acontecer constituindo mesmo a principal causa de morte. Saliente-se que a hepatite pode continuar a evoluir mesmo após a suspensão do fármaco e demorar meses a curar completamente. A linfadenopatia, generalizada ou localizada, é frequente e habitualmente dolorosa. A histologia ganglionar mostra uma hiperplasia linfóide benigna podendo, no entanto, observar-se

raramente, tal como a nível cutâneo, aspectos de pseudolinfoma, que desaparecem com a suspensão do fármaco.

Os fármacos mais vezes incriminados são os anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), as sulfamidas e o alopurinol. No entanto, existem referências a numerosos outros fármacos, como a minociclina, a lamotrigina, a ranitidina, os sais de ouro e o diltiazem, sendo as características clínicas idênticas e independentes do fármaco envolvido.

**Necrólise epidérmica tóxica.** A necrólise epidérmica tóxica (NET) é a reacção cutânea mais grave induzida por fármacos. A sintomatologia inicial da NET é frequentemente inespecífica, de tipo pseudo-gripal com febre, mal estar, e cefaleias seguido pouco tempo depois por envolvimento das mucosas sob a forma de conjuntivite, faringite e disfagia que podem preceder 1 a 3 dias o aparecimento de lesões cutâneas.

As lesões são máculas ou discretas maculo-pápulas, arredondadas, com bordo mal definido, eritemato-purpúricas, assumindo características de lesões em alvo, com ou sem bolha, com distribuição predominante e inicial na face e tronco, envolvendo posteriormente os membros que, por confluência, podem atingir áreas extensas da superfície corporal. A extensão da epiderme descolada com desnudamento doloroso da derme pode atingir o seu máximo em horas ou demorar alguns dias.

É hoje critério aceite para distinguir o SSJ (<10% da área da superfície corporal), da NET (>30%), e do overlap SSJ/NET (10-30%), assumindo-se desta forma a área de epiderme envolvida como um dos critérios clínicos mais importantes para o prognóstico.

Esta reacção é frequentemente associada às sulfamidas e suas associações, aos anti-convulsivantes, nomeadamente o fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, aos AINE, alopurinol e outros fármacos, alguns tão banais quanto o paracetamol.

## ALGUNS FÁRMACOS ESPECÍFICOS E POTENCIALIDADE DE INDUZIR RAM CUTÂNEAS

A descrição exaustiva dos fármacos e das respectivas RAM cutâneas é de todo impossível. No entanto, pela frequência ou pela exemplaridade de alguns fármacos ou famílias de idêntica estrutura molecular, não podemos deixar de referir alguns.

**Anti-convulsivantes.** A difenilhidantoina causa erupções morbiliformes, eritema multiforme e necrólise epidérmica tóxica. Causa ainda duas outras reacções de extrema importância clínica: a reacção de hipersensibilidade e a síndrome de pseudolinfoma. A reacção de hipersensibilidade consiste numa erupção eritematosa que mais tarde se torna purpúrica e é acompanhada por febre, edema da face e regiões peri-orbitárias. A reacção cutânea começa tardiamente e desaparece rapidamente com a suspensão do fármaco e tratamento com corticosteróides sistémicos. Esta erupção recidiva se houver suspensão rápida dos corticosteróides ou com a re-introdução do fármaco.

A síndrome de pseudolinfoma, que inclui linfadenopatia com atipias histopatológicas tem habitualmente bom prognóstico e as alterações cutâneas são menos marcadas nestes casos. A utilização crónica da difenilhidantoina tal como da ciclosporina está frequentemente associada com hiperplasia gengival.

As RAM cutâneas à carbamazepina acontecem em cerca de 3% dos doentes, e incluem reacções morbiliformes, urticariformes e púrpuricas. Outras RAM mais graves também estão descritas com este fármaco incluindo eczema e reacções de fotossensibilidade, síndromas lupus-like, eritema multiforme e mesmo dermatomiosite.

**Corticosteróides.** Quer os corticosteróides sistémicos quer os tópicos causam uma variedade de alterações cutâneas, que incluem erupções acneiformes, atrofia, estrias e podem desenvolver toda a sintomatologia da síndrome de Cushing. Em doses suficientemente altas os corticosteróides

atrasam a cicatrização. Os doentes que utilizam corticosteróides, pela imunossupressão que estes induzem, estão em maior risco de infecções bacterianas e fúngicas da pele.

**Antimaláricos.** Os antimaláricos de síntese têm vindo a ser utilizados progressivamente como agentes terapêuticos em reumatologia e numa grande variedade de doenças cutâneas, incluindo o lúpus eritematoso e a erupção polimorfa à luz. Podem também induzir reacções cutâneas. Apesar de serem utilizadas na terapêutica de doentes com porfíria cutânea tarda, nos doentes assintomáticos e de forma paradoxal a cloroquina aumenta os níveis de porfirinas e pode desencadear a sintomatologia. Distúrbios da pigmentação, incluindo pigmentação negra da face, mucosas, áreas pré-tibiais e sub-ungueais têm sido também descritas com agentes antimaláricos.

**Penicilamina.** A toxicidade cutânea deste fármaco está directamente relacionada com a capacidade de sulfoxidação individual da carbocisteína e pode ser quatro vezes superior à de uma população testemunha. As RAM cutâneas da penicilamina estão também ligadas ao HLA-DRw6.

As reacções adversas cutâneas deste fármaco são essencialmente de três tipos: padrões de reacção cutânea benignos, reacções tardias de fisiopatologia auto-imune e alterações ao nível do tecido conjuntivo. No primeiro tipo, são essencialmente erupções morbiliformes ou urticária que desaparecem com a suspensão do fármaco. No segundo, pode desencadear pênfigo vulgar, em tudo idêntico à doença idiopática, penfigóide cicatricial, lúpus eritematoso, quer crónico quer sistémico e, muito mais raramente, dermatomiosite, esclerodermia sistémica ou reacções liquenóides. O pênfigo vulgar foi atribuído ao seu grupo tiol que também está presente, com idêntica potencialidade, no captopril. No terceiro tipo, doses altas e prolongadas, como por exemplo as utilizadas na doença de Wilson, têm efeitos no colagénio e na elastina, resultado da inibição da condensação do tropocolagénio solúvel em colagénio insolúvel. A pele torna-se frágil e com rugas, com áreas violáceas, friáveis, máculas hemorrágicas e equimoses fáceis. Podem também surgir

limfangiectasias bem como elastose perforante serpiginosa e mesmo lesões idênticas ao pseudoxantoma elástico.

**Fármacos utilizados em quimioterapia anti-neoplásica.** Dado que muitos dos agentes usados na quimioterapia antineoplásica inibem a divisão celular, os elementos dependentes de células proliferativas da pele e anexos, incluindo o cabelo, mucosas e unhas, são particularmente sensíveis aos seus efeitos. Como resultado, estomatite e alopecia estão entre os mais frequentes e previsíveis efeitos colaterais dependentes da dose e do tipo de quimioterapia. A oncodistrofia é observada com uma grande variedade de agentes, incluindo a bleomicina, hidroxiureia e o 5-fluoracilo. A hiperpigmentação, tanto local como difusa, também é característica. Várias afecções de natureza inflamatória, incluindo urticária, angioedema, dermatite exfoliativa e eritema das palmas e plantas também são frequentemente descritas.

**Tetraciclinas.** As tetraciclinas são uma família de antibióticos ainda muito utilizada, e geralmente administrados por via oral. Embora estes fármacos raramente causem urticária e erupções morbiliformes, o seu uso é por vezes acompanhado de outras RAM cutâneas. Uma das mais bem conhecidas é uma reacção de fotossensibilidade com características de fototoxicidade. Ocorre também frequentemente onicolise, muitas vezes sem lesões cutâneas aparentes de fototoxicidade. Embora a dimetilclortetraciclina seja o paradigma das reacções de fotossensibilidade, estas estão também descritas com a doxiciclina, assim como com a minociclina, tetraciclina base e oxitetraciclina.

A foto-onicolise é uma reacção de fotossensibilidade envolvendo as unhas e decorre da acção solar e do descolamento do prato ungueal após dor intensa, estando bem descrita com todas as tetraciclinas principalmente a doxiciclina. Estes fármacos estão também entre as causas mais frequentes de eritema pigmentado fixo. Uma foliculite a gram-negativos, semelhante ao acne, pode

ocorrer com a utilização prolongada de tetraciclinas, devido à proliferação de bactérias resistentes.

Várias anomalias pigmentares foram também notadas com tetraciclinas. Se usadas durante a gravidez ou primeira infância, as tetraciclinas coram os dentes e inibem a formação do esmalte, por vezes de modo permanente. A minociclina pode induzir hiperpigmentação intensa e prolongada das áreas foto-expostas bem como das mucosas.

**Sulfamidas e Tiazidas.** As tiazidas e aparentados são medicamentos muito utilizados como anti-hipertensores e diuréticos. São análogos estruturais das sulfamidas, e portanto, podem ter reacções cruzadas com antibióticos e sulfamidas hipoglicemiantes, embora estudos de base populacional não o demonstrem. As tiazidas estão entre as causas mais comuns de urticária e erupções morbiliformes; podem também causar eritema multiforme, vasculite cutânea e erupções de fotossensibilidade. O cotrimoxazol, uma combinação de sulfametoxazol e trimetoprim, foi associado com duas reacções cutâneas distintas: uma urticariforme que começa nos primeiros dias de tratamento e outra morbiliforme que ocorre habitualmente mais de uma semana após o início da terapêutica. As sulfamidas mantêm-se ainda na primeira linha como causa da Síndrome de Stevens-Johnson e da NET.

**Anti-inflamatórios não esteróides.** Os anti-inflamatórios não esteróides estão entre os fármacos mais usados na moderna prática médica. Incluem-se num número de famílias químicas, incluindo os derivados do ácido indolacético os quais são similares em estrutura à indometacina; ácidos arilalcanóicos, nos quais se incluem o ibuprofeno, o fenoprofeno e o naproxeno; e os pirróis, que incluem a tolmetina e o zomepirac de sódio. Para além das reacções frequentes de urticária e erupções morbiliformes, as reacções descritas incluem erupções bolhosas com o sulindac e eritema multiforme bolhoso e a NET do sulindac, zomepirac de sódio e piroxicam. As vasculites têm acompanhado o uso do ibuprofeno e uma reacção similar à doença do soro tal como uma reacção bolhosa têm sido observadas em vários

pacientes que usam naproxeno. Enquanto os mais recentes agentes anti-inflamatórios não esteróides não estão associados com erupções de fotossensibilidade, o piroxicam é quase o exemplo clínico desta RAM. A razão é a frequente sensibilização prévia da população portuguesa ao timerosal e neste à sua porção tiosalicilada que reage de forma cruzada com fotometabolitos do piroxicam.

**Cumarina.** A necrose da pele à cumarina é uma reacção rara, ocorrendo geralmente entre o 3º e o 10º dia de terapêutica anticoagulante com derivados da cumarina. As lesões são eritematosas, relativamente duras e purpúricas. Podem desaparecer com terapêutica de suporte, mas mais frequentemente evoluem para formar bolhas hemorrágicas grandes com subsequente necrose e uma cicatrização lenta.

A indução de necrose pela cumarina não está relacionada com a dose de medicamento. Os locais de predilecção são os seios, embora possam ser envolvidas outras áreas. Praticamente todos os casos foram diagnosticados em mulheres. A evolução da situação não parece depender significativamente da continuidade do tratamento com o fármaco, como o demonstram os casos em que não foi feito o diagnóstico atempado. Esta reacção é felizmente rara, tendo em vista a grande utilização destes medicamentos.

### **AVALIAÇÃO DE UMA RAM CUTÂNEA**

Qualquer fármaco pode causar uma reacção adversa cutânea. A reacção pode reflectir a exacerbação por parte do fármaco de dermatoses pré existentes ou, mais frequentemente, representa uma reacção idiosincrática ao fármaco, que pode ser causada por mecanismos imunológicos ou não imunológicos. Para diagnosticar uma reacção a um qualquer fármaco e determinar o seu mecanismo, o clínico pode utilizar uma avaliação em seis passos baseada essencialmente em critérios clínicos bem como em testes ou procedimentos

“in vitro” e “in vivo” que pretendem eventualmente detectar uma resposta imune específica.

### **Avaliação clínica**

Os critérios utilizados para determinar a probabilidade relativa da imputabilidade de determinado fármaco perante uma RAM são:

1. Cronologia do aparecimento da reacção e sua relação com a introdução do fármaco.
2. Prévia descrição da reacção com esse medicamento, incluindo a adequada morfologia das reacções com ele associadas e a sua frequência relativa.
3. Explicações alternativas para a erupção. Uma toxidermia é um diagnóstico de exclusão e todas as outras hipóteses devem ser consideradas.
4. Duração da exposição ao fármaco
5. Resposta à suspensão do fármaco suspeito
6. Resposta à re-introdução do fármaco suspeito

Para levar a cabo esta avaliação e todo o processo de imputação, deve ser obtida informação completa em relação a cada fármaco utilizado, incluindo dosagem, duração do tratamento e eventuais interrupções no seu uso. As exposições a todos os agentes farmacológicos, lícitos ou ilícitos, prescritos ou não prescritos devem ser documentadas e consideradas. Uma listagem de cada fármaco e notas das suas administrações correlacionadas com o aparecimento das reacções cutâneas podem ser especialmente importantes em determinar a imputabilidade quando houve múltiplas exposições.

Uma reacção alérgica ao fármaco é sugerida pelas observações clínicas que se seguem: (1) não se adequa a uma acção farmacológica, (2) pode ser

desencadeada por doses muito baixas do fármaco, (3) ocorre imediatamente ou após alguns dias da primeira administração do fármaco, (4) ocorre em indivíduo com antecedentes pessoais ou familiares de atopia (5) reaparece quando da re-introdução provocada ou acidental (6) reage de forma cruzada com fármacos semelhantes em testes de desencadeamento.

### ***Deteccção de uma resposta imunitária específica***

A presença de anticorpos ou de respostas mediadas por células não tem relação com a reactividade clínica, uma vez que os pacientes podem demonstrar respostas específicas a um fármaco mas não desencadearem qualquer reacção adversa.

A penicilina é um dos poucos medicamentos para a qual os determinantes antigénicos já foram identificados sendo os testes para detectar anticorpos específicos geralmente limitados a esta classe de fármacos.

**IgE** - A libertação de histamina pelos leucócitos sanguíneos periféricos e pelo teste de desgranulação dos basófilos têm sido utilizados para detectar IgE específicas no soro em pacientes alérgicos ao medicamento em causa. Infelizmente, estes testes não são fiáveis para uso clínico de rotina e são aplicados somente para fins de investigação.

O RAST (radio-alergo-absorvente) mede anticorpos IgE específicos no soro mas depende da positividade do antigénio ao qual as IgE se ligam. Este teste tem sido utilizado para estudar pacientes com alergia à penicilina. O RAST correlaciona-se bem com o teste de reactividade cutânea em doentes sensíveis à penicilina e é, por isso, de valor na detecção dos que estão em risco para reacções sérias à penicilina. À medida que mais antigénios de fármacos se forem tornando disponíveis, o RAST pode tornar-se uma mais valia no rastreio "in vitro" para a hipersensibilidade imediata.

**IgG e IgM** - Têm sido desenvolvidos ensaios de hemoaglutinação que conseguem detectar anticorpos IgG e IgM específicos para fármacos. Este teste tem sido útil em demonstrar as respostas imunitárias específicas à penicilina durante o tratamento com este fármaco em doentes com e sem reacções. Enquanto títulos baixos de IgM ocorrem em muitos pacientes expostos à penicilina que não desenvolvem reacções, os títulos altos estão habitualmente relacionados com história de erupções morbiliformes.

**Imunidade celular** - Os testes epicutâneos (aplicação do fármaco numa forma galénica adequada) sobre a pele do dorso, são muito utilizados na prática, com capacidade diagnóstica, no eczema de contacto alérgico a determinado medicamento. Têm sido também utilizados com um grande índice de correlação clínica nas reacções morbiliformes e está também demonstrada, inclusive pelo nosso grupo, uma grande correlação positiva no eritema pigmentado fixo, sendo que aí os testes só são reactivos nas áreas cutâneas onde previamente existiram lesões. Não existe, até ao momento, qualquer explicação cabal para este facto.

## **TRATAMENTO**

Uma vez que o diagnóstico de uma erupção ao fármaco tenha sido feita, o agente potencialmente causal deve ser imediatamente suspenso, sendo este o acto clínico que melhor pode favorecer o prognóstico. Se fármacos alternativos não estiverem disponíveis, podemos ser forçados a completar o tratamento, dependendo em cada caso do tipo de erupção cutânea e se trata de terapêutica de curta duração ou de tratamentos crónicos. Em doentes hospitalizados e polimedicamentados, nem todos os fármacos têm de ser descontinuados. Deverá ser feita, consoante a reacção, uma hierarquia de

probabilidade sendo suspenso o fármaco ou fármacos sobre os quais recaem as maiores suspeitas.

O tratamento das reacções medicamentosas é geralmente uma terapêutica de suporte. Uma erupção morbiliforme pode não requerer nenhum tratamento nem mesmo a descontinuação do medicamento se imprescindível, no entanto a aplicação de emolientes ou de corticosteróides tópicos de potência adequada pode estar indicada. Doentes com reacções liquenóides, vasculite ou doença do soro, requerem investigação clínica com realização de biópsia e laboratorial e, eventualmente, o tratamento com corticosteróides sistémicos ou outros imunossuppressores. A síndrome de hipersensibilidade a fármacos responde classicamente aos corticosteróides sistémicos, que têm de ser suspensos de forma gradual dado a probabilidade de recidiva. A suspeita de NET obriga à imediata suspensão do fármaco e ao início de um protocolo rígido de seguimento, enquanto que uma reacção anafilática necessita de intervenção médica de emergência.

## **CONCLUSÕES**

As reacções adversas medicamentosas (RAM) mantêm-se um problema clínico comum porque podem mimetizar doenças e causar uma morbilidade e mortalidade significativas. A prescrição judiciosa é importante para minimizar a sua ocorrência. Para além da recente identificação de alguns biomarcadores farmacogenómicos para as reacções graves, a grande maioria mantêm-se imprevisíveis. A notificação espontânea continua a jogar um importante papel na farmacovigilância e o valor do diagnóstico clínico qualificado e de relatos bem documentados de suspeição de uma relação casual, não podem ser subestimados. Muitos sistemas nacionais de farmacovigilância desenvolveram uma experiência e especialização consideráveis, ao longo de muitos anos, e têm grandes bases de dados, que são activos nacionais dos respectivos países. Apesar dos avanços na farmacovigilância, inúmeras deficiências têm

sido identificadas; a vigilância após comercialização mantém-se o elo mais fraco no processo de regulação do medicamento. As autoridades reguladoras tem actuado, em regra, tardiamente, em resposta a sinais de segurança e este facto, quando combinado com a sub-notificação, tem exposto um grande número de doentes a fármacos potencialmente lesivos antes de imposições restritivas ou suspensão de comercialização. Numa tentativa de aumentar a eficácia, a farmacovigilância nacional e internacional podia beneficiar da modificação do seu actual modo passivo/reactivo em direcção a sistemas de vigilância activa com um enquadramento prospectivo, multi-funcional e sistemático com o objectivo de monitorizar, reunir, reportar e analisar resultados das RAMs. Este objectivo pressupõe o aumento de pressão sobre as companhias farmacêuticas para conduzirem, de forma rápida, estudos pós-comercialização, ficando a sua autorização de introdução no mercado condicionada à realização rápida desses estudos. Tal modo activo/proactivo, embora mantendo o enfoque na detecção da RAM, pode também ter como objectivo a extensão dos conhecimentos de segurança, no sentido de que as mudanças emergentes na relação benefício/risco durante a vida útil de determinado fármaco, sejam efectivamente comunicadas aos médicos e doentes. A monitorização da segurança de fármacos e a sua regulação está neste momento em revisão acelerada e é esperado como resultado que após as mudanças que se impõem, a vigilância, a segurança do doente e a confiança melhorem de forma substancial.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aithal GP, Day CP, Kesteven PJL, Daly AK. Association of polymorphisms in cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications.

*Lancet* 1999; 353: 717-19.

Albrecht J, Fine LA, Piette W. Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management.

*Dermatol Clin.* Apr 2007; 25: 233-44.

Alfirevic A, Mills T, Harrington P *et al.*: Serious carbamazepine-induced hypersensitivity reactions associated with the *HSP70* gene cluster.

*Pharmacogenet. Genomics* 2006; 16: 287-296.

Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance program.

*JAMA* 1976; 235: 918-923.

Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions.

*BMJ* 2003; 327: 1222-25.

Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, *et al.* Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes.

*Arch Dermatol* 1995; 131: 539-543.

Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Duncan LM. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma: comparison of morphologic and immunophenotypic features.

*Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 88-96.

Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982.

*JAMA* 1986; 256: 3358-63.

Black AJ, McLeod HL, Capell HA *et al.* Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine.

*Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 716-718.

Bouloc A, Delfau-Larue MH, Lenormand B, Meunier F, Wechsler J, Thomine E, et al. Polymerase chain reaction analysis of immunoglobulin gene rearrangement in cutaneous lymphoid hyperplasias. French Study Group for Cutaneous Lymphomas.

*Arch Dermatol.* Feb 1999; 135: 168-72.

Breathnach SM. Drug reactions. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 2961-92.

Bruinsma W. A guide to drug eruptions: the European file of side effects in dermatology. Oosthuizen, The Netherlands: The Files of Medicines, 1990.

Cerroni L, Kerl H. Diagnostic immunohistology: Cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.

*Semin Cutan Med Surg.* Mar 1999; 18: 64-70.

Chung WH, Hung SI, Hong HS *et al.* A marker of Steven's Johnson syndrome.

*Nature* 2004; 428: 486.

Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy.

*Annu Rev Med* 2006; 57:119-137.

Gruchalla RS, Pirmohamed M. Antibiotic allergy.

*N Engl J Med* 2006; 354: 601-609.

Hung SI, Chung WH, Jee SH *et al.*: Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions.

*Pharmacogenet. Genomics* 2006; 16: 297-306.

Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions.

*N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 637-39.

Janeway C, Travers C, Walport M, Shlomchik M. Immunology: The Immune System in Health and Disease. 5th ed. New York: Garland; 2001.

Leventhal JM, Hutchinson TA, Kramer MS, et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. III. Results of tests among clinicians.

*JAMA* 1979; 242: 1991-94.

Litt JZ. Drug eruption database on CD-ROM. Derm InfoDisc. Schaumburg, IL: Dermatology Services Inc., 1996.

Lonjou C, Borot N, Sekula P et al. A European study of HLA-B in Steven's Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs.

*Pharmacogenet. Genomics* 2008; 18: 99-107.

Magro CM, Crowson AN. Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates: a hypothesis.

*Hum Pathol.* Feb 1996; 27: 125-32.

Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells.

*Hum Pathol.* Feb 2003; 34: 119-29.

Millikan LE. Drug eruptions (dermatitis medicamentosa). In: Moschella SL, Hurley JH, editors. Dermatology. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 535-73.

Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005.

*Arch Intern Med* 2007; 167: 1752-1759.

Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB. Priorities and standards in pharmacogenetic research.  
*Nat Genet* 2005; 37: 671-681.

Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular, and clinical perspective.  
*Chem Res Toxicol* 1998; 11: 969-88.

Physicians' guide to drug interactions, side effects, indications. Montvale, NJ: Medical Economics, 1995.

Pirmohamed M, Lin K, Chadwick D, Park BK: TNFa promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients.  
*Neurology* 2001; 56: 890-896.

Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas.  
*J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 877-95.

Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study.  
*Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 99-102.

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.

Roujeau J-C, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs.  
*N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.

Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha/beta T cell clones.  
*J Clin Invest* 1997; 100: 136-141

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

Stern R, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. In: Fitzpatrick T, Freedberg I, Eisen A, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999: 1633-41.

Weltzien HU, Padovan E. Molecular features of penicillin allergy. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 203-206.

Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, et al. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. *Arch Dermatol* 1995; 131: 544-51.

Zurcher K, Krebs A. *Cutaneous drug reactions*. Basel: S Karger, 1992.

