DERMATOLOGIA
E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS
Edição 10

Capítulo 33

REAÇÕES CUTÂNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS (FARMACODERMIAS): UMA REVISÃO DA LITERATURA

MARINA KNEBEL BACCHIERI[1]
JÚLIA GALLINA HOFFMANN[1]
ELLEN SCHIRMER RIGO1
FERNANDA VIEL1
ANA CAROLINA CHIESA FERRI1
ANA DJULIA TESCHE1
GIOVANA PRUVINELLI SCHUVARTZ1
GIOVANA ZAFFARI LACERDA1
JÚLIA MUNDSTOCK NOETHEN1
LUISA BORDIGNON RAUBER1
MARIA CATARINA WILHELMS GUIMARÃES1
MICHELE FERRET PINTO1
RAFAELLA MORELLE KOLLING1

[1]Discente - Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Palavras-chave: *Farmacodermias; Efeitos Colaterais Cutâneos; Dermatologia*

Doi 10.59290/978-65-6029-146-1.33

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As farmacodermias são reações adversas cutâneas que emergem como uma consequência do uso de medicamentos, variando amplamente desde erupções cutâneas benignas até condições graves e potencialmente fatais, como a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. A complexidade dessas reações é um desafio significativo tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes, dado que sua manifestação pode ser influenciada por fatores como a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, além de características individuais dos pacientes, como predisposições genéticas e condições clínicas pré-existentes.

As farmacodermias não apenas afetam a qualidade de vida dos pacientes, mas também impõem um peso considerável sobre os sistemas de saúde, dado que sua identificação precoce e manejo adequado são essenciais para prevenir complicações severas. A variabilidade na apresentação dessas reações, combinada com a introdução contínua de novos fármacos no mercado e a diversidade genética da população, reforça a necessidade de uma abordagem cuidadosa e bem-informada no tratamento de pacientes afetados.

Neste contexto, o objetivo deste estudo é analisar a prevalência, os fatores de risco e as estratégias de manejo das farmacodermias, oferecendo uma visão detalhada sobre a natureza e a gravidade dessas reações adversas. O estudo visa contribuir para uma compreensão mais profunda e para a melhoria das práticas clínicas relacionadas ao diagnóstico e tratamento dessas condições, aprimorando a segurança e o bem-estar dos pacientes em tratamento medicamentoso.

METODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de um mês, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo e Anais Brasileiro de Dermatologia. Foram utilizados os descritores: farmacodermias, alergia à medicamentos. Desta busca foram encontrados diversos artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas em português e em inglês; publicados sem restrição de período e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram trinta artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os principais tipos de manifestações das farmacodermias: erupções exantemáticas, SDRIFE, urticária, angioedema e anafilaxia, fototoxicidade e fotoalergia, erupções neutrofílicas, DRESS, erupções bolhosas e eritema multiforme.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Farmacodermias são reações cutâneas adversas a fármacos, que causam uma resposta nociva e não intencional ao uso de medicamentos em doses usuais, utilizadas tanto para diagnóstico, para profilaxia ou para tratamento de doenças. Estima-se que 5% a 15% dos pacientes tratados com algum medicamento desenvolvam reações cutâneas medicamentosas (RCM).

Em ambiente hospitalar, cerca de 8% dos pacientes internados terão alguma farmacodermia e, entre eles, 1 em cada 1000 desenvolverá uma farmacodermia grave, com letalidade variando entre 0,1% e 0,3% (BOLOGNA, 2015).

A maioria das reações é leve, cursando com prurido e regredindo após a suspensão do medicamento. As formas mais comuns encontradas são as erupções exantemáticas e urticária, mas ainda podem ocorrer manifestações menos comuns, como reações fixas, liquenoides, pustulares, fotossensíveis, bolhosas e vasculítica, além de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (BOLOGNA, 2015).

A patogênese das farmacodermias pode envolver mecanismos imunológicos, que são imprevisíveis e incluem hipersensibilidade tipo I, II, III e IV, além de mecanismos não imunológicos previsíveis em alguns casos, e reações idiossincráticas com possíveis componentes imunológicos, também imprevisíveis. Desse modo, ressalta-se a individualidade de cada paciente e sua reação aos diversos fármacos (BOLOGNA, 2015).

Este capítulo, apresenta parte desse grupo significativo de reações cutâneas adversas a medicamentos, as quais manifestam-se principalmente na pele, sendo possível também observar sintomas em demais órgãos do corpo. Diante disso, buscaremos compreender algumas das mais importantes farmacodermias, as quais podem ser observadas em consultório, na rotina hospitalar e ambulatorial, considerando a rotina do médico generalista e especialista, bem como demais profissionais da saúde. Farmacodermia não apresenta grupo estatístico limitante, ou seja, os profissionais da saúde devem estar atentos a sinais e sintomas, sempre realizando boa anamnese e investigação de história médica pregressa a fim de correlacionar a sintomatologia ao possível uso de medicamentos.

Dermatite Esfoliativa

Dermatite esfoliativa é um distúrbio inflamatório da pele caracterizado por eritema e descamação envolvendo pelo menos 90% da superfície cutânea, podendo ser consequente ou estar associada a outras doenças dermatológicas, doenças sistêmicas ou reações medicamentosas. É uma doença rara e grave, com incidência de 1 a 71 por 100.000 pacientes dermatológicos. Pode ser encontrada desde o período neonatal, sendo mais comumente observada em pacientes acima dos 50 anos de idade, principalmente no sexo masculino (KONDO *et al*., 2006).

A doença geralmente se inicia com placas eritematosas que em dias ou semanas evoluem até o acometimento de quase toda a superfície cutânea. A descamação se inicia alguns dias após o eritema, principalmente em áreas flexoras, com escamas lamelares geralmente brancas ou amareladas e finas. Com o tempo, surge espessamento cutâneo associado a edema, liquenificação e fissuras, podendo haver alterações dos anexos (FERNANDES *et al*., 2008).

A principal etiologia da dermatite esfoliativa está relacionada a dermatoses preexistentes ou subjacentes, em 27% a 66% dos casos, sendo a psoríase apontada como a causa mais comum. Em seguida, está a relacionada ao uso de medicamentos, em 4% a 40% dos casos (FERNANDES *et al*., 2008). As lesões relacionadas com medicamentos são frequentemente causadas por anticonvulsivantes, antibióticos e preparações tópicas (TSO *et al*., 2021). Como seguidamente há uso concomitante de vários medicamentos, a definição da droga causadora pode ser difícil. Assim, a cronologia do surgimento da lesão, a história de quadro anterior e a frequência do quadro em relação à droga utilizada

são critérios importantes na avaliação (FERNANDES *et al.*, 2008).

A patogênese da dermatite esfoliativa adquirida ainda é pouco compreendida. Entretanto, independentemente da causa subjacente, há um aumento na expressão de moléculas de adesão (molécula de adesão celular vascular-1, molécula de adesão intercelular-1, selectinas E e P) e mediadores pró-inflamatórios que estimulam a inflamação dérmica e a taxa de renovação epidérmica, o que encurta o tempo de trânsito dos queratinócitos através da epiderme, resultando em esfoliação (TSO *et al*., 2021).

Por apresentar disfunção associada da barreira cutânea e dos processos metabólicos, distúrbios termorregulatórios, linfadenopatia reativa e infecções bacterianas sobrepostas podem ocorrer concomitantemente com dermatite esfoliativa por todas as causas. Em casos extremos, suas sequelas incluem hipovolemia, insuficiência cardíaca de alto débito, anemia, distúrbios eletrolíticos e síndrome do desconforto respiratório agudo (TSO *et al*., 2021).

Sendo assim, a hospitalização é necessária para avaliação inicial e tratamento. O manejo requer uma combinação de medidas gerais de suporte, como hidratação e correção das anormalidades eletrolíticas, cuidados tópicos com emolientes e, por vezes, corticoides, e tratamento direcionado à causa subjacente. O prognóstico depende substancialmente da etiologia e é melhor para a doença induzida por medicamentos, que muitas vezes se resolve rapidamente quando o medicamento agressor é retirado (THOMSON & BERTH-JONES, 2009).

DRESS

A sigla DRESS vem do inglês, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, ou seja, erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, e corresponde a uma síndrome potencialmente fatal de hipersensibilidade induzida por medicamentos. Os fármacos mais comumente associados são anticonvulsivantes aromáticos, como Carbamazepina, Fenitoína e Fenobarbital, alopurinol e sulfonamidas. A apresentação clínica é muito variada, caracterizada por lesões cutâneas polimórficas, que podem ser maculopapulares, urticariformes, liquenoides, pustulares, bolhosas, lesões em alvo ou eczema-like. O reconhecimento precoce da reação é essencial, pois a morbidade é alta e a mortalidade pode atingir até 10% (LOBO *et al*., 2008).

A suspeita de DRESS deve ocorrer em caso de erupção cutânea (morbiliforme ou difusa, confluente e infiltrada), febre (entre 38-40 graus), edema de face, linfadenopatia, hepatite, alterações hematológicas com leucocitose e eosinofilia proeminente (mais de 1500 mm^3) e presença de linfócitos atípicos. As manifestações clínicas costumam iniciar-se de duas a seis semanas após a primeira exposição ao fármaco, e a febre alta tende a ser o primeiro sintoma. O edema facial, principalmente em regiões periorbitais, é típico, assim como a descamação pós-inflamatória. O descolamento cutâneo, característico da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), não costuma estar presente na DRESS, auxiliando no diagnóstico diferencial. As complicações sistêmicas podem causar sequelas permanentes em órgãos internos como fígado, rins e pulmões, com hepatite (principal causa de óbito associado ao uso de Fenitoína), nefrite intersticial, sangramento gastrointestinal, pneumonia e pleurite, por exemplo. Também pode haver complicações no miocárdio, pericárdio, pâncreas, SNC e tireoide, sendo a tireoidite a sequela crônica mais comum relacionada à DRESS. Vale salientar que o diagnóstico de DRESS é um desafio clínico, ao passo que os sinais e sintomas são inespecíficos, e seu estabelecimento exige exclusão de múltiplas patologias que mimetizam as manifestações (FERREIRA, 2017).

A fisiopatologia não é completamente elucidada, mas está associada a uma reação de hipersensibilidade tardia por ativação de linfócitos T em indivíduos com susceptibilidade genética para acumulação de metabólitos ativos tóxicos dos fármacos. Também há associação com reativação de infecções virais latentes, como HHV-6 (mais comum), HHV-7, EBV, CMV e Varicela-Zóster, que está relacionada com sintomas mais severos de DRESS, assim como maior envolvimento de órgãos sistêmicos e quadros com cursos mais prolongados (COSTA, 2018).

O tratamento baseia-se na suspensão imediata do fármaco; entretanto, a interrupção não garante melhora rápida do quadro, com possível persistência do exantema, da febre e da hepatite. Hidratação, reposição eletrolítica, nutrição enteral e cuidados tópicos são medidas de suporte que auxiliam no tratamento. A corticoterapia (prednisolona) por via oral ou endovenosa em dose alta é indicada para pacientes com DRESS com comprometimento sistêmico, e deve ser mantida até melhora clínica e normalização de parâmetros laboratoriais. Para pacientes sem envolvimento renal e pulmonar, casos leves ou moderados, indica-se corticoide tópico de alta potência. Tratamentos de segunda linha envolvem imunoglobulina EV, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato e rituximabe (COSTA, 2018).

Eritema Multiforme

O eritema multiforme é uma condição inflamatória, de origem imune e com manifestação aguda que cursa com lesões cutâneas clássicas que apresentam formato de alvo, com as bordas elevadas e avermelhadas e o centro com coloração mais escurecida e algumas vezes com presença de bolhas. As lesões costumam se localizar mais nas extremidades, porém podem aparecer em qualquer região corporal, sendo a cavidade oral o sítio mucoso mais afetado. Pode manifestar-se em pacientes nas faixas etárias de 20 a 40 anos, mas também podendo acometer crianças. A presença de sintomas sistêmicos como febre, mal-estar e dores musculares pode acompanhar aqueles casos de maior gravidade e desencadear reações denominadas de síndrome de Stevens-Johnson e síndrome de Lyell. Os medicamentos são referidos como os mais importantes fatores desencadeantes, no entanto, também são citados como agentes antigênicos: infecções virais (Vírus do Herpes Simples, Vírus do Epstein Barr e vírus influenza) vacinas anti-hepatite, reação à radioterapia dentre outros (TRAYES *et al.*, 2019).

A fisiopatologia do eritema multiforme ainda não está totalmente esclarecida, mas se acredita que ocorra uma reação de hipersensibilidade imunológica com a ocorrência de células citotóxicas (linfócitos T CD8+) no epitélio, induzindo à apoptose dispersa dos queratinócitos e necrose das células satélites (TRAYES *et al.*, 2019).

O tratamento exige o acompanhamento de um médico dermatologista e, dependendo do grau de severidade, é feito o manejo de medicamentos tópicos ou orais e sintomáticos. De forma geral, o curso da doença é autolimitado e pode se resolver dentro de algumas semanas sem sequelas ao paciente. Entretanto, foi observado que alguns casos possuem um padrão de recorrência (TRAYES *et al.*,2019).

Erupção Exantemática

A erupção exantemática é a reação cutânea adversa mais comum que ocorre como resposta à administração de medicamentos, se apresentando classicamente com erupção maculopapular eritematosa 1 a 2 semanas após a exposição ao medicamento (JAROENPUNTARUK & GRAY, 2023). As lesões frequentemente têm distribuição simétrica, compostas de lesões eritematosas que podem se aglutinar para formar placas, afetando principalmente o tronco e as

extremidades proximais, e, apesar de mais raro, pode envolver também a face, pescoço e extremidades distais. As erupções poupam as palmas das mãos e as solas dos pés na grande maioria dos casos e, embora as mucosas sejam geralmente poupadas, hiperemia sem formação de bolhas pode ocorrer nesses locais (RAWLIN, 2011).

Outras manifestações podem incluir febre baixa e prurido, além de mal-estar geral, similar a sintomas gripais, e adenomegalia. A evolução para resolução geralmente leva cerca de duas semanas, com o exantema tornando-se vermelho acastanhado e resolvendo com descamação (NOGUERA-MOREL *et al.*, 2014). A incidência é aumentada na presença de infecções virais, como em casos de pacientes com infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV), e em pacientes que realizaram transplante de medula óssea (STERN, 2012).

A fisiopatologia envolve na maioria das vezes, mas não exclusivamente, uma resposta imunológica mediada por células T classificada como hipersensibilidade do tipo IV. Classicamente, as células apresentadoras de antígeno apresentam haptenos, compostos pelo fármaco ou seu metabólito ligado a uma proteína ou peptídeo, às células T virgens. Estas células T específicas do antígeno proliferam, infiltram-se na pele e liberam citocinas, quimiocinas e outros mediadores pró-inflamatórios que são responsáveis pelos sinais e sintomas da erupção cutânea relacionada ao medicamento (STERN, 2012). Os medicamentos mais frequentemente associados a essas reações incluem antibióticos, como penicilinas e sulfonamidas, anticonvulsivantes, alopurinol e diuréticos (SÓSTENES SANTOS *et al*, 2010).

A descontinuação do medicamento suspeito é a medida mais importante, sendo que a retirada pode ser acompanhada pelo tratamento sintomático com anti-histamínicos, em casos mais brandos, e corticosteróides, se a erupção for muito sintomática. Essas reações são geralmente autolimitadas, com resolução espontânea após a suspensão do medicamento, embora casos graves podem requerer hospitalização e corticosteroides sistêmicos podem ser úteis, geralmente 1 mg/kg/dia até a resolução com redução dos cuidados (NOGUERA-MOREL *et al.*, 2014).

Exantema Flexural e Intertriginoso (SDRIFE)

O SDRIFE é uma sigla utilizada para denominar o exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado a medicamentos, ou síndrome do babuíno. Nesses casos de sensibilização sistêmica a fármacos, não há exposição tópica e ocorre ausência de sinais e sintomas sistêmicos associados, além disso, é considerada uma manifestação infrequente e benigna de reação de hipersensibilidade. Clinicamente, o SDRIFE caracteriza-se por exantema simétrico na área glútea, Inter glútea e inguinal, além do envolvimento de pelo menos uma área intertriginosa e flexural como axilar, cubital e poplítea. Não é claro o motivo da manifestação apenas nessas regiões do corpo, todavia, especula-se se este poderia ser um fenômeno de memória em áreas onde outra dermatose existiu anteriormente (reação isotópica). Assim, é uma reação definida por cinco características: absorção sistêmica de um medicamento, eritema glúteo bem definido e/ou eritema perigenital em forma de V, eritema semelhante em pelo menos uma região flexural, distribuição simétrica e ausência de queixas sistêmicas. O início é de horas a dois dias após exposição ao agente causal, geralmente se apresenta como uma coloração avermelhada intensa, podendo afetar, também, os lados extensores (DIAS, CAMPOS, SCHMITT, MARQUES *et al.*, 2021; PFÜTZNER *et al.*, 2022).

A patogênese não é completamente compreendida, mas, como na dermatite alérgica de

contato, o quadro sugere reação de hipersensibilidade tardia mediada por células T. A maior densidade de glândulas sudoríparas écrinas nas regiões de dobras explicaria sua manifestação restrita ou predominante às localizações intertriginosas, onde a excreção do fármaco sensibilizante precipitaria a dermatose. Uma variedade de medicamentos diferentes, como antibióticos, antifúngicos, alopurinol, hidroxiureia, heparina, agentes de contraste de raios X, imunoglobulinas e antibióticos monoclonais, foram descritos como desencadeantes, com quase 50% de todos os casos sendo causados por antibióticos β-lactâmicos, especialmente amoxicilina. Ainda, discute-se se existe uma predisposição genética, uma vez que a maioria das pessoas afetadas são do sexo masculino (DIAS *et al*., 2021; PFÜTZNER *et al*., 2022).

O tratamento implica na suspensão dos fármacos em uso, quando possível. Em casos em que essa interrupção não é possível, o medicamento suspeito pode continuar a ser administrado sob supervisão clínica adequada. Os corticoides de uso tópico ou sistêmico podem acelerar a resolução, entretanto, possuem menos influência no tratamento da doença. Se não houver contraindicações, os glicocorticoides podem ser aplicados em uma dose de cerca de 0,5–0,75 mg equivalente de prednisolona/kg de peso corporal para encurtar o seu curso (DIAS *et al*., 2021; PFÜTZNER *et al*., 2022).

Erupções Neutrofílicas

As dermatoses neutrofílicas são constituídas por um grupo heterogêneo, mas interrelacionado de doenças dermatológicas, com mecanismos patogênicos e tratamentos similares e ainda, por muitas vezes, podem estar relacionadas com doenças sistêmicas. A histologia das dermatoses neutrofílicas se caracteriza com intenso infiltrado neutrofílico difuso e perivascular sem agente infeccioso identificável. Já nas modificações cutâneas a nível macroscópico podem estar presentes vesiculopústulas, placas, nódulos e fístulas, com relevante presença de mais de um tipo de lesão no mesmo paciente. As lesões podem ser localizadas ou difusas, mais comumente encontradas na epiderme, derme ou até mesmo hipoderme. Ocasionalmente, podem ser encontrados infiltrados neutrófilos estéreis similares nos olhos, articulações, ossos, fígado, pulmões ou linfonodos. Doenças dentro desse grupo são definidas pela natureza da apresentação clínica e histológica, bem como por doença associada. (BOLOGNIA, 2015).

As Três Principais Doenças e Síndromes do Grupo

A Pustulose Exantemática Generalizada Aguda, mais conhecida como PEGA, é uma infeção rara que causa erupção febril. Pode ser causada por enterovírus, mercúrio e por medicamentos, sendo o último o mais comum. As numerosas pequenas pústulas estéreis menores de 5mm, primariamente não foliculares, surgem em áreas grandes de edema eritematoso em áreas intertriginosas e face, podendo se disseminar em horas. Além disso, são acompanhadas de febre alta, leucocitose e podem ou não estar associadas à prurido (BOLOGNIA, 2015).

Geralmente ocorrem menos de quatro dias após a exposição e é provável que haja uma sensibilização anterior. O quadro costuma regredir em 4 a 10 dias após a retirada do fator causador, podendo deixar descamação lamelar ou puntiforme. O tratamento pode ser feito com diversos fármacos, mas os principais são: b-talâmicos, macrolídeos, ciclinas, sulfonamidas (CRIADO, 2004).

A Síndrome de Sweet, também conhecida como Dermatose Neutrofílica Febril Aguda, apresenta sinais clínicos como a presença de placas eritematosas, ocasionalmente com for-

mação bolhosa com mínima ou nenhuma evidência de vasculite. Sinais ocorrem principalmente na cabeça, pescoço, dorso e extremidades superiores, associados a febre e mal-estar. Na histologia, observa-se denso infiltrado neutrofílico. Condições associadas são: malignidade, doença intestinal inflamatória, doenças autoimunes, fármacos e gravidez. A associação com doenças, infecções e malignidade sugere reação de hipersensibilidade, sendo uma hipótese a desregulação local ou sistêmica da secreção de citocinas envolvendo interleucina, G-CSF, GM-CSF (fatores estimulatórios de granulócitos e macrófagos) e o interferon γ. O tratamento mais efetivo é baseado no uso de predinisona oral (0,5 a 1 mg / kg/ dia) por 4 a 6 semanas, com alívio imediato das manifestações cutâneas e das extracutâneas. Em alguns pacientes, além da dose usual, o uso prolongado de baixa dose de predinisona por 2 a 3 meses pode ser necessário. Quando as lesões são pequenas e localizadas, corticosteroide tópico potente ou intralesional e/ou inibidores de calcineurina tópico podem ser úteis. Anti-inflamatórios não esteroidais, clofazimina, ciclosporina, talidomida e interferon-α são descritos como agentes indutores de melhora da síndrome (BOLOGNIA, 2015).

Halogenoderma é uma dermatose incomum causada pela exposição a elementos químicos que formam sais inorgânicos como, por exemplo, iodeto, brometo e fluoreto. A exposição a tais elementos geralmente acontece de forma medicamentosa, causando reações cutâneas neutrofílicas de progressão rápida, de apresentação variável e generalizada. A causa precisa dessa reação é desconhecida, mas as hipóteses mais aceitas são de hipersensibilidade ou toxicidade. Lesões podem se apresentar na forma de lesões acneiformes geralmente na face, placas vegetantes, bolhas, nódulos, vasculite ou até placas hemorrágicas. Ocorre também o aumento das parótidas e submandibulares, nódulos pulmonares, hemorragia TGI, entre outros. A remissão costuma ocorrer semanas após a retirada do halogênio e o tratamento é realizado através de corticoterapia tópica e sistêmica, diuréticos e hidratação para acelerar a depuração renal. Ciclosporina é usada em casos mais graves (GHAZZAWI, 2022).

Erupções Bolhosas: NET, Síndrome de Stevens-Johnson

A síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (TEN) são condições graves caracterizadas por necrose epidérmica e descamação da pele. A SJS afeta menos de 10% da área de superfície corporal (BSA), enquanto a TEN envolve mais de 30% da BSA. A condição conhecida como sobreposição SJS/TEN ocorre quando o destacamento da pele envolve entre 10% e 30% da BSA. Inicialmente, os pacientes apresentam sintomas prodrômicos como febre, mal-estar, dor de garganta e mialgia, seguidos por erupções cutâneas dolorosas no rosto e tronco, que evoluem para bolhas flácidas e, eventualmente, destacamento epidérmico. O sinal de Nikolsky, onde a pele se desprende com uma leve pressão lateral, é positivo. A mucosa oral, ocular e genital frequentemente também está envolvida, levando a erosões dolorosas e complicações a longo prazo como sinequias e cicatrizes oculares. Complicações extra cutâneas podem incluir lesão renal aguda, insuficiência respiratória e bacteremia, aumentando o risco de sepse e mortalidade (LEE *et al*., 2024).

Medicamentos são os gatilhos mais comuns para SSJ e NET, mas infecções, especialmente por Mycoplasma *pneumoniae*, também têm sido implicadas. Embora os gatilhos dessas doenças estejam bem documentados, a fisiopatologia ainda não está completamente elucidada.

Acredita-se que sejam reações de hipersensibilidade mediadas por células T, do tipo IV. Sabe-se que fisiopatologia de SJS e TEN envolve reações adversas cutâneas graves mediadas por células T específicas para medicamentos, resultando na ativação de células T CD8+ citotóxicas e subsequente liberação de proteínas citotóxicas, levando à necrose epidérmica. A predisposição genética, como polimorfismos HLA, também desempenha um papel importante. Estudos identificaram a granulisina como um mediador crucial do apoptose dos queratinócitos, e a necroptose, ou necrose programada, também contribui para a morte dos queratinócitos (LEE *et al*., 2024; FRANTZ *et al.*, 2021).

O manejo de SJS e TEN requer uma abordagem imediata e intensiva. A identificação e interrupção do agente desencadeante são essenciais, sendo necessário obter uma história clínica detalhada, já que os sintomas geralmente aparecem dentro de 8 semanas após o início da terapia. Devido à gravidade da condição, os pacientes devem ser hospitalizados em unidades de cuidados intensivos ou especializadas em queimaduras. O tratamento inclui monitoramento rigoroso e manejo de complicações graves, como desidratação, desequilíbrios eletrolíticos e infecções secundárias. A reposição de fluidos, a administração de analgésicos e, se necessário, o uso de antibióticos profiláticos são partes importantes do tratamento. Por fim, cuidados oculares são essenciais, e a intervenção oftalmológica precoce é necessária para prevenir complicações a longo prazo.

Não existe um tratamento farmacológico estabelecido para SJS e TEN, embora diversos agentes imunossupressores e imunomoduladores sejam utilizados. A imunoglobulina intravenosa (IVIG) tem propriedades imunomoduladoras e pode ser benéfica, embora sua eficácia seja debatida. Corticosteroides sistêmicos e ciclosporina têm mostrado algum sucesso na redução da mortalidade e aceleração da recuperação. Inibidores de TNF, como o etanercept, também mostraram eficácia promissora na redução da mortalidade. No entanto, a progressão aguda de SJS/TEN é autolimitada, durando cerca de oito dias desde o início dos sintomas até o máximo destacamento da pele, tornando a administração desses agentes fora dessa janela menos eficaz (LEE *et al*., 2024; FRANTZ *et al.*, 2021).

Fototoxicidade e Fotoalergia

A fotossensibilidade induzida por medicamentos (DIP) é uma reação adversa cutânea resultante da interação das radiações UV com fármacos fotossensibilizantes. Estas reações são classificadas em fototóxicas e fotoalérgicas, sendo as primeiras comuns e as segundas raras. Reações fototóxicas ocorrem quando fármacos tópicos (mais comumente) ou sistêmicos absorvem luz, induzindo danos celulares diretos, enquanto fotoalérgicas ocorrem quando a interação entre a droga e a radiação provoca uma resposta cutânea imune-mediada (MONTGOMERY *et al.*, 2021).

A fototoxicidade se apresenta dentro de 48 horas da primeira exposição, e são necessárias doses elevadas de fármaco. A gravidade da reação depende da dose do fotossensibilizador e do tempo de exposição à radiação UV. Portanto, os achados podem variar de assintomáticos a queimaduras solares graves, com manifestações de eritema, edema, sensibilidade, formação de bolhas e de vesículas. O eritema é a manifestação mais comum. Hiperpig-mentação e telangiectasia são sinais adicionais que podem ocorrer a longo prazo. Pseudoporfiria e fotoonicólise são raras, porém graves. Devido à sua natureza não imunológica, as lesões são restri-

tas às áreas expostas à radiação. As drogas sistêmicas implicadas incluem AINEs, griseofulvina, cloroquina, quinina, sulfonamidas, amiodarona, clorpromazina, doxiciclina, hidroclorotiazida, ácido nalidíxico, naproxeno, piroxicam, tetraciclina, tioridazina, vemurafenibe e voriconazol. Já os fármacos tópicos associados a fototoxicidade são o 5-fluoruracil e os retinóides (MONTGOMERY *et al*., 2021).

A fotoalergia induzida por drogas é uma reação de hipersensibilidade tipo IV, cuja manifestação clínica requer um período de sensibilização seguido de reexposição. Ao contrário das erupções fototóxicas, a fotoalergia requer uma pequena dose tópica e exposição mínima ao sol. As primeiras exposições resultam apenas em sensibilização sem manifestações. Após o período de sensibilização, a reexposição ao medicamento e à radiação UV induz uma erupção pruriginosa e eczematosa. Os sinais principais são eritema e prurido. Os fármacos mais comuns que causam fotossensibilidade incluem amiodarona, clorpromazina, doxiciclina, hidroclorotiazida, ácido nalidíxico, naproxeno, piroxicam, tetraciclina, tioridazina, vemurafenibe e voriconazol. Outros fotoalérgenos comuns incluem filtros UV (especificamente oxibenzona, octocrileno e derivados de ácido para-aminobenzóico), fragrâncias, como almíscar ambreta e óleo de sândalo e limpadores de pele como a clorexidina (MONTGOMERY *et al*., 2021).

A DIP é subnotificada, devido à dificuldade de reconhecimento clínico e à falta de documentação em bancos de dados públicos. Ainda assim, é a terceira reação adversa medicamentosa cutânea mais comum representando até 8% dos efeitos desfavoráveis com base na análise pelo Comitê Norueguês de Reações Adversas a Medicamentos entre 1970 e 1994. Indivíduos com pele clara são mais suscetíveis a reações fototóxicas o que não é observado em fotoalérgicas, devido à sua natureza imunológica (HOFMANN *et al*., 2021).

Os estágios iniciais patogenéticos das duas reações são semelhantes. A absorção de fótons por moléculas de drogas fotossensibilizadoras leva-as a um estado excitado reativo instável, chamado *triplet*. Fotossensibilizadores no estado *triplet* levam à produção de radicais livres ou oxigênio *singlete*, que danificam diretamente componentes celulares. Em reações fototóxicas, a droga absorve energia da luz UVA e libera na pele, causando danos celulares, enquanto em reações fotoalérgicas, a luz causa uma mudança estrutural na droga, que se liga a proteínas e se torna um fotoalergeno, causando uma resposta imune mediada por células T (DI BARTOLOMEO *et al*., 2022).

O tratamento das erupções fotossensíveis deve começar com a evitação do fármaco causador. Em casos em que a medicação é indispensável, os efeitos fototóxicos podem ser minimizados pela redução da dose do fármaco ou da exposição à radiação UV. Em fotoalergias, isso não é viável devido à sua natureza imunológica. Além disso, medidas fotoprotetoras como filtro solar e bloqueadores de UV são necessárias como ação suplementar. Os corticosteroides tópicos são uma opção para casos agudos de fototoxicidade. Reações fotoalérgicas podem ser tratadas da mesma forma que dermatite de contato alérgica, com corticosteroides tópicos, anti-histamínicos e AINEs. (DI BARTOLOMEO *et al*., 2022).

Urticária, Angioedema e Anafilaxia

A urticária caracteriza-se por ser uma das farmacodermias mais frequentes, ao menos 15% da população apresenta pelo menos um caso agudo da doença ao longo de sua vida. É caracterizada pela aparição de urticas (edema na derme superficial), angioedema (edema da

derme profunda e do trato gastrointestinal) ou ambos. A urtica é caracterizada por edema de tamanho variado, eritema circunflexo ao edema, prurido e possui aspecto efêmero, já o angioedema se apresenta com aparecimento súbito, frequentemente associado a dor e ao acometimento das mucosas. A dermatose aguda é caracterizada pelo surgimento repetido de pápulas, em um período de até 6 semanas. Caso as lesões persistam por mais de 6 semanas, a condição é classificada como crônica (CRIADO *et al*., 2005).

As causas medicamentosas das urticárias estão presentes em menos de 10% dos casos, manifestando-se principalmente na forma da farmacodermia aguda. Os medicamentos frequentemente associados ao quadro são as penicilinas/aminopenicilinas, cefalosporinas e insulina. É imprescindível que os testes de punção sejam realizados em ambientes adequados e monitorados, uma vez que podem induzir um quadro anafilático. Nos casos de angioedema os principais medicamentos relacionados a resposta alérgica são: Inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA), Penicilinas, Contrastes Radiográficos, Anticorpos Monoclonais e anti-inflamatórios não esteroides (AINES). O angioedema induzido por iECA é mais frequente que o induzido por penicilina. A maioria dos casos ocorre no primeiro ano de uso do medicamento, podendo ocorrer em minutos após a administração (SHIPLEY & ORMEROD, 2002).

Na atualidade as diretrizes para a terapia e tratamento da urticária medicamentosa se baseiam em controlar de forma completa e segura todos os sintomas da farmacodermia. Tanto na urticária quanto no angioedema, é indicado a suspensão imediata da medicação em uso. A primeira linha terapêutica se baseia em anti-histamínicos H1 não sedativos de segunda geração, que podem ter sua dose aumentada em até quatro vezes como estratégia terapêutica de segunda linha. Em casos persistentes é adicionado omalizumabe ao tratamento. Em todos os indivíduos devem ser evitados fatores identificados como desencadeantes da farmacodermia, deve-se ressaltar que em casos crônicos ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides também são contra-indicados (RADONJIC-HOESLI *et al.*, 2018).

Vasculite

A vasculite cutânea caracteriza-se pela presença de inflamação e necrose da parede dos vasos sanguíneos da pele e clinicamente se manifesta como púrpura palpável ou erupção purpúrica maculo-papulosa. A vasculite também pode se manifestar por bolhas hemorrágicas, urticária, ulcerações, nódulos e necrose digital. Além disso, as vasculites podem acometer órgãos internos ou o sistema nervoso central e qualquer área do tegumento, incluindo as membranas mucosas e as palmas e plantas (Criado *et al*., 2004). As drogas mais referidas na literatura como causadoras de vasculite são: fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), propiltiouracil, hidralazina e minociclina - sendo as três últimas principalmente associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

O diagnóstico da vasculite induzida por drogas deve ser feito por critérios de exclusão, haja vista que não existem testes confirmatórios, o que exige também uma anamnese completa e análise da exposição medicamentosa. (RADIC *et al*., 2012). Esse tipo de manifestação como resposta à exposição medicamentosa é raro, mas é atribuída entre 10% a 20% das vasculites dérmicas (CALABRESE & DUNA, 1996). Ademais, outra dificuldade é determinar a frequência da vasculite induzida por droga como sendo exclusivamente cutânea, uma vez

que ela está também associada a sintomas sistêmicos como artralgia, mal-estar e febre e outras manifestações em órgãos internos como já citado.

Em se tratando de temporalidade, a doença desenvolve-se de 7 a 21 dias após o início do fármaco, o que não impede que haja um intervalo de tempo maior entre o período de utilização da droga e o aparecimento dos sintomas, sendo que qualquer medicação instituída nos dois meses precedentes ao quadro pode ser considerada suspeita. Os achados dermatológicos presentes nos pacientes com vasculites induzidas por droga associadas ao ANCA incluem placas e nódulos purpúricos acrais, os quais surgem mais frequentemente nas extremidades, face, mamas e orelhas (FIORENTINO, 2003).

A fisiopatologia da doença não é bem compreendida. Algumas hipóteses afirmam que a vasculite é uma reação que envolve os complexos circulantes do sistema imune e depósitos teciduais desses complexos. Também é proposto que neutrófilos ativados na presença de peroxidase de hidrogênio liberam mieoloperoxidase, que converte as drogas em produtos citotóxicos e tais produtos são imunogênicos para as células T - que por sua vez ativam as células B para produzir ANCA (RADIC *et al*., 2012). Ademais, salienta-se que a maioria das lesões cutâneas são provavelmente causadas por reações de hipersensibilidade do tipo III.

Por fim, em relação ao tratamento da vasculite como uma farmacodermia, a principal medida é a retirada da droga causadora. O tratamento deve ser individualizado devido a variedade e gravidade dos sintomas. Geralmente, o processo se resolve sem sequelas. Em casos mais graves, propõe-se, além da retirada do fármaco, o uso de corticosteroides sistêmicos, realização de plasmaferese e utilização de imunossupressores por alguns meses (HOLDER *et al*., 2002).

CONCLUSÃO

As farmacodermias representam um desafio clínico significativo devido à sua prevalência e à variabilidade das manifestações clínicas. Elas podem variar de reações leves e autolimitadas, como exantemas e urticária, até condições potencialmente fatais, como a Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica. Por isso, a identificação precoce e a suspensão imediata do agente causal são fundamentais para a redução da morbidade e mortalidade associadas a essas reações.

A compreensão da patogênese das farmacodermias, que envolve tanto mecanismos imunológicos quanto não imunológicos, é essencial para o diagnóstico e manejo adequado. Reações de hipersensibilidade, por exemplo, exigem um alto grau de suspeição clínica e podem ser confirmadas por testes específicos, enquanto as reações não imunológicas demandam uma abordagem diferente, muitas vezes centrada na modificação da dosagem ou na substituição do medicamento.

Os antibióticos, benzodiazepínicos, diuréticos e anticoagulantes estão entre os medicamentos mais frequentemente associados a farmacodermias, destacando a necessidade de vigilância constante por parte dos profissionais de saúde. Em muitos casos, a história clínica detalhada e a revisão dos medicamentos recentes do paciente são as ferramentas mais úteis para identificar o agente causador.

O manejo das farmacodermias não se limita à suspensão do fármaco responsável. Inclui também o tratamento sintomático das manifestações cutâneas e o suporte ao paciente, que

pode envolver desde cuidados locais para lesões cutâneas até intervenções mais complexas, como imunossupressão em casos graves. O uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, antihistamínicos e, em algumas situações, imunoglobulinas intravenosas, pode ser necessário para controlar os sintomas e prevenir complicações.

Além disso, a educação do paciente é uma parte crucial do tratamento. Orientações sobre a importância de evitar o uso de medicamentos suspeitos no futuro e o reconhecimento precoce de sintomas de reações adversas podem prevenir recorrências e melhorar o prognóstico a longo prazo. Os profissionais de saúde devem estar atentos às atualizações constantes na literatura sobre farmacodermias e incorporar essas informações na prática clínica para melhorar a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOLOGNIA J L. *et al*, Dermatologia, tradução da 3a edição, Guanabara Koogan. 2015.

CRIADO, P. R. *et al*. Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II. Anais brasileiros de dermatologia: v.89, p.587-601, 2004.

CRIADO, P.R. *et al*. Urticária. Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 80, n. 6, dez., 2005.

DIAS JAF. *et al*. Symmetrical intertriginous and flexural exanthema related to the use of paracetamol. Anais Brasileiro de Dermatologia. v. 96, p. 646-647, 2021.

DI BARTOLOMEO L. *et al*. Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms. Front Allergy. v. 3 876695, 2022.

FERNANDES, N. C. *et al*. Eritrodermia: estudo clínico-laboratorial e histopatológico de 170 casos. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 83, p. 526-532, 2008.

FERREIRA, M. I. P. L. *et al*. DRESS: relato de caso com estudo genético. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 1, n. 4, p. 417-421, 2017.

FRANTZ, R. *et al*. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. Medicina, v. 57, n. 9, p. 895, 2021.

FIORENTINO, D. F. Cutaneous vasculitis. Journal of the American Academy of Dermatology, 2003. doi:10.1067/mjd.2003.212. DOI:10.1067/mjd.2003.212

GHAZZAWI, R. A. *et al*. Halogenoderma: A case report and review of the literature. Cureus, v. 14,11 e31846, 2022.

HINA, E.; COSTA, P. J. C. F. Reação Adversa a Fármacos com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos-Síndrome de DRESS. 2018. Dissertação de Mestrado.

HOFMANN GA., WEBER B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology v. 19,1, p. 19-29, 2021.

JAROENPUNTARUK, V. *et al*. Deadly drug rashes: Early recognition and multidisciplinary care. Cleveland Clinic Journal of Medicine, v. 90, n. 6, p. 373–381, 2023. DOI: 10.3949/ccjm.90a.22043.

KONDO, ROGÉRIO NABOR *et al*. Dermatite esfoliativa: estudo clínico-etiológico de 58 casos. Anais brasileiros de dermatologia, v. 81, p. 233-237, 2006.

LARQUEY M. *et al*. Érythème polymorphe postinfectieux de l'enfant [Childhood postinfectious erythema multiforme]. Archives de Pediatrie, v. 23, p. 1184-1190, 2016. PMID: 27663464.

LEE, H. Y., *et al*. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Tratado de Medicina Interna, 2023. Revisão da literatura atual até junho de 2024.

LOBO, I. *et al*. Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS). Acta Médica Portuguesa, v. 21, n. 4, p. 367-72, 2008.

MONTGOMERY S, WORSWICK S. Photosensitizing drug reactions. Clinics in dermatology, v. 40,1, p. 57-63, 2022.

MORITA TCAB, *et al*. Update on vasculitis: an overview and dermatological clues for clinical and histopathological diagnosis - part I. Anais Brasileiros de Dermatologia: v.85, p. 355-371, 2020. DOI: 10.1016/j.abd.2020.01.003.

NOGUERA-MOREL *et al*. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. Pediatric Clinics of North America., v.61, n.2, p.403-426, 2014. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.12.001.

RADIC M, *et al*. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. Neth J Med. 2012
RADONJIC-HOESLI, *et al*. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Clinical Reviews in Allergy Immunology, v. 54, n. 1, p. 88-101, fev., 2018.

RAWLIN, M. Dermatology Exanthems and drug reactions. Australian Family Physician v. 40, n. 7, 2011.

SHIPLEY, D., ORMEROD, A. D. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. American journal of clinical dermatology, v. 2, n.3, p. 151–158, mar. 2001. DOI:10.2165/00128071-200102030-00004.

SÓSTENES SANTOS, S. *et al*. Diagnóstico diferencial do exantema medicamentoso. Revista Médica de Minas Gerais. v. 20, supl. 2, p. 33-37, 2010.

STERN, R. S. Exanthematous Drug Eruptions. New England Journal of Medicine, v. 366, n. 26, p. 2492–2501, 2012. DOI: 10.1056/NEJMcp1104080.

TEM HOLDER SM, *et al*. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. Ann Pharmacother. 2002. DOI: 10.1345/aph.1A124.

THOMSON, M. A.; BERTH-JONES, J. Erythroderma and exfoliative dermatitis. life-threatening dermatoses and emergencies in dermatology, p. 79-87, 2009.

TRAYES, KATHRYN P. *et al*. Erythema Multiforme: Recognition and Management. American Family Physician, v. 100, p. 82-88, 2019. PMID: 31305041.

TSO, S. *et al*. Erythroderma (exfoliative dermatitis). Part 1: underlying causes, clinical presentation and pathogenesis. Clinical and Experimental Dermatology, v. 46, n. 6, p. 1001-1010, 2021.

WOLFGANG, P.. Cutaneous Adverse Drug Reactions, Braun-Falco´s Dermatology, vol 4, p. 601-624, 2022.