

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A DROGAS: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CURITIBA.

### *DRUG HYPERSENSITIVITY REACTIONS: EPIDEMIOLOGICAL STUDY IN A CURITIBA REFERENCE HOSPITAL.*

Helton Massaru Takata **KIKUCHI**<sup>2</sup>, Ligia Cecilia Fuverki **SUGUIMATSU**<sup>2</sup>, Rosaly Vieira dos **SANTOS**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1491

Kikuchi HMT, Suguimatsu LCF, Santos RV. Reações de Hipersensibilidade a Drogas: Estudo Epidemiológico em um Hospital de Referência de Curitiba. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2018;76(2):56-72.

**RESUMO** - Objetivos: Identificar o perfil epidemiológico das reações adversas a medicamentos (RAM). Métodos: Estudo epidemiológico retrospectivo e quantitativo do prontuário de 58 pacientes atendidos entre janeiro de 2006 a dezembro de 2015 quanto a sexo, idade, drogas envolvidas e quais reações adversas. Resultados: As RAM ocorreram com frequência de 0,92 a 6,74% de todas as reações. Houve prevalência de 55,2% masculinos em todas as faixas etárias, exceto entre 20-30 e 60-70 anos e 50% na idade adulta entre 20-50 anos. As dermatites, eritemas e a erupção fixa foram as principais (51,1%). Os medicamentos mais frequentes foram os antibióticos (ATB) 24,5%; atuantes no sistema nervoso central (ASNC) 20,8% e anti-inflamatórios não hormonais (AINH) 19,7%. Em 18 casos não foi possível identificar a droga causadora. Conclusão: As RAM ocorrem em média 3,28% ao ano, sendo 55,2% masculinos e 50% estavam entre 20 e 50 anos. As principais drogas foram ATB, ASNC e AINH.

**DESCRIPTORIOS** - Farmacodermias, Reações Adversas a Medicamentos, Drogas, Epidemiologia, Hipersensibilidade.

### INTRODUÇÃO

Com os avanços científicos e tecnológicos foram desenvolvidos diversos novos medicamentos que estão presentes nas mais variadas áreas da medicina, como a prevenção, diagnóstico e tratamentos. Contudo, a sua administração pode implicar uma série de efeitos indesejados em órgãos ou sistemas <sup>(1)</sup>.

A possibilidade de seus efeitos é conhecida desde a antiguidade, a partir de diversos relatos, como os de Jadassohn e Almkvist quanto a alterações cutâneas devido ao mercúrio e os de Brocq e Naegeli, que relacionam certos medicamentos a determinadas reações, sendo estes no século XIX <sup>(2)</sup>. Contudo, considera-se que o início da farmacovigilância, que é a área responsável pela avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos <sup>(3)</sup>, ocorreu em 1848, quando detectou-se uma morte

pelo anestésico clorofórmio e fez com que o periódico *The Lancet* formasse uma comissão para avaliar mortes por esse motivo em todo o Império Britânico <sup>(4)</sup>. Em 1920, Milian fez a primeira descrição clínica de um eritema nodoso e o biotropismo. Desde então, o número de reações associadas a medicamentos vem aumentando <sup>(2)</sup>.

As reações adversas a drogas correspondem a uma grande gama de efeitos sistêmicos e tegumentares. Contudo, a maioria dessas reações adversas decorre de superdosagens, erros de administração, farmacocinética ou efeitos colaterais e secundários. Os efeitos de natureza imune representam um subgrupo denominado reações de hipersensibilidade às drogas e pela sua fisiopatologia podem ser classificados em reações de hipersensibilidade de Gell-Coombs tipos I, II, III e IV e as reações de hipersensibilidade não classificadas <sup>(5)</sup>.

Devido a sua alta incidência, morbidade e mor-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

1 - Médica pediatra, com Pós-Doutorado em Alergia e Imunologia Clínica.

2 - Graduando (a) em medicina pela Faculdade Evangélica do Paraná.

talidade por alguns tipos de reações de hipersensibilidade, torna-se importante conhecer a epidemiologia destes para que, ao se deparar com estas reações, seja possível reconhecer e tratar de forma adequada. A escassez de estudos nacionais de hospitalização por RAM e a falta de conhecimento do perfil, tornam relevantes à necessidade de maiores estudos que venham contribuir para o planejamento e a formulação de políticas públicas em saúde nesta área.

## OBJETIVO

- a) Identificar a incidência de reações adversas a medicamentos no HUEC no período de 2006 a 2015 de forma quantitativa e estabelecer sua relação com sexo, idade e ano.
- b) Reconhecer as drogas mais prevalentes.
- c) Descrever as reações adversas cutâneas e sistêmicas a elas relacionadas.
- d) Relacionar as drogas com faixa etária e a reação adversa.

## REVISÃO DA LITERATURA

### DEFINIÇÃO

Drogas são definidas como qualquer substância usada no diagnóstico, tratamento ou prevenção das doenças. As reações adversas às drogas podem ser consideradas como uma consequência não desejada ou não esperada destas e podem resultar de sua administração por qualquer via. Com o rápido desenvolvimento dos métodos diagnósticos e terapêuticos, as reações adversas às drogas são de ocorrência comum e constituem um sério problema médico. Estas reações podem envolver qualquer órgão ou sistema, porém as manifestações cutâneas, em razão de sua aparência, são mais frequentemente encontradas.

De características diversas, as farmacodermias, hoje, são consideradas como "grandes imitadoras" tal a variedade de apresentações clínicas que assumem. A incidência de erupção medicamentosa é difícil de determinar, pois existem muitas reações rápidas e transitórias que não são diagnosticadas ou reportadas. Por outro lado, alterações cutâneas de outras origens podem ser incorretamente diagnosticadas como reações a drogas. Além disso, dificilmente encontramos métodos, que não o de reexposição ao agente, para confirmação diagnóstica<sup>(6)</sup>.

### CLASSIFICAÇÃO

Uma das classificações mais utilizadas é a proposta por Rawlins e Thompson, sendo divididas em dois grandes grupos. O primeiro, chamado de A, são as reações não imunológicas e esperadas do fármaco, ou seja, dose dependente, sendo que possuem alta incidência e alta morbidade, porém baixa mortalidade. O segundo

grupo, chamado de B, são as reações anormais e inesperadas, além de possuírem baixa morbidade e incidência, algumas podem ter alta mortalidade<sup>(7)</sup>.

As reações do tipo A são as causadas por mecanismos de superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, interações medicamentosas, alterações no metabolismo, exacerbação de doenças preexistentes, idiossincrasias, intolerância, alterações de equilíbrio ecológico, fotossensibilidade (fototóxicos) e teratogenicidade<sup>(2)</sup>. As reações do tipo B são as produzidas por efeitos de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e alteração da fórmula farmacológica, sendo como exemplos a anafilaxia, urticárias, angioedemas, vasculites, síndrome de Steven-Johnson, necrose epidérmica tóxica entre outros<sup>(5)</sup>.

### FORMAS CLÍNICAS DAS FARMACODERMIAS

#### Urticária/Angioedema/Anafilaxia

A urticária e o angioedema podem ser caracterizados como uma única patologia que se caracteriza pela vasodilatação de vasos da pele (urticária) e do subcutâneo (angioedema), sendo que ambos são uma forma localizada de anafilaxia e uma de suas manifestações. A anafilaxia é uma reação generalizada e aguda com comprometimento sistêmico de vários sistemas, principalmente o cardiovascular, respiratório, cutâneo e gastrointestinal. O choque anafilático é a anafilaxia junto a hipertensão e com ou sem perda de consciência<sup>(8)</sup>.

A urticária é caracterizada pelo aparecimento de múltiplas placas edematosas eritematosas bem demarcadas, circulares ou serpiginosas, em qualquer local da pele e intensamente pruriginosas. O angioedema apresenta-se com áreas difusas de edema e sem prurido que afeta, principalmente, face, mas pode afetar boca, faringe e intestino. Ambas podem aparecer simultaneamente no mesmo paciente<sup>(9)</sup>.

A anafilaxia tem como sintomas a sensação de medo ou morte seguidas de manifestações em um ou mais sistemas. Pode ocorrer choque, hipotensão vascular, arritmias, edema e hiperemia em vias aéreas superiores, broncoespasmo, eritema, urticária, angioedema, dor abdominal em cólica, náuseas, vômitos e alterações hemostáticas e pode levar a morte<sup>(10)</sup>.

Estes quadros podem ter diversas causas, desde alimentares, alergias a venenos de insetos e medicamentos, sendo que neste último temos como alguns dos causadores os antibióticos, das classes das penicilinas, estreptomicina, cefalosporina, tetraciclina, anfotericina B e nitrofurantoína, contrastes para exames, vitaminas, barbitúricos e anti-inflamatórios<sup>(8)</sup>.

#### Eczema de Contato

Correspondem a um grupo de dermatoses que se caracterizam por erupções eritematosas, pruriginosas, edema, vesículas, xerodermia, circunscrita à área de contato com posterior liquenificação da lesão. Pode ocorrer em qualquer local, sendo mais proeminente em

superfícies flexoras. Sua característica é a morfotopografia, sendo que a lesão é produzida com a forma do contactante e na sua localização <sup>(11)</sup>.

Existem diversos tipos de eczema que são resultantes de causas interna ou externas e com fisiopatologias diferentes. Entre estas causas, tem-se o eczema de contato, atópica, seborreico, microbiano, asteatósico, numular e o de estase como alguns exemplos. As dermatites de contato podem ser divididas em dois grandes grupos, as dermatites de contato por irritante primário, ou seja, com substâncias alcalinas ou ácidas fracas que causam apenas irritação na pele, e as dermatites de contato alérgicas, que é por uma reação de hipersensibilidade do tipo IV e no qual os medicamentos se encontram <sup>(2)</sup>.

Quanto aos desencadeantes, praticamente todas as substâncias podem ser um potencial desencadeador de uma reação, sendo os compostos inorgânicos metálicos, os orgânicos e haptenos são os mais prováveis. As substâncias com o grupo para-amino do radical benzeno (anilinas, procaínas e sulfas), mercúrio e antibióticos (neomicina, penicilina e cloranfenicol) são especialmente sensibilizantes, além de poderem desencadear reação cruzada pela presença do grupo químico em comum com diversos medicamentos da mesma classe <sup>(12)</sup>.

#### Eritema Pigmentar Fixo

Caracterizado por uma lesão eritematopigmentar, arredondada e de alguns milímetros de diâmetro, sendo que em casos muito agudos pode formar bolhas. Ao envolver, a lesão deixa uma área arredondada pigmentada, sendo que ao ingerir a substância ou entrar em contato com ela, a lesão volta no mesmo local. Ela pode atingir qualquer área da pele, mas é mais comum na região semi-mucosa da genitália <sup>(2,13)</sup>.

Entre as drogas que podem desencadeá-lo estão paracetamol, anticonvulsivantes, aspirina, anti-inflamatórios não esteroidais, barbitúricos, benzodiazepínicos, betabloqueadores, dipirona, metronidazol, contraceptivos orais, penicilinas, fenolftaleína, sulfonamidas, tetraciclina, tolmetina e antiparasitários <sup>(5)</sup>.

#### Espectro Clínico do Eritema Multiforme (EM) / Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) / Necrose Epidérmica Tóxica (NET)

Para alguns autores, estas três doenças representam estágios evolutivos diferentes para uma mesma doença e que o eritema multiforme *major* é a mesma entidade da SSJ. Atualmente há uma concordância que o espectro do eritema multiforme e suas divisões, o eritema multiforme *minor* e *major*, são diferentes do espectro da síndrome de Steven-Johnson e a necrose epidérmica tóxica devido apresentarem diferentes epidemiologias, etiologias, histopatologias e manifestações clínicas diferentes <sup>(14,15)</sup>.

#### Eritema Polimorfo ou multiforme

Constitui uma síndrome que pode acometer pele

e/ou membranas mucosas com o aparecimento de lesões em forma de alvo, com dupla tonalidade que podem ter concomitância com lesões purpúricas, vesículas, bolhas e úlceras (multiforme) principalmente em dorso de tórax e em extremidades que geralmente são desencadeados por quadros infecciosos e eventualmente por medicamentos. Devido a este quadro, deve ser diferenciada de infecções por streptococcus ou vírus e a reação do tipo 2 da Hanseníase <sup>(5,15)</sup>.

Pode ser dividida em dois grupos, o Eritema multiforme *minor* (EMm) e o eritema multiforme *major* (EMM). O EMm é a forma benigna da doença, sendo que as lesões afetam principalmente a pele e pouco as mucosas, sendo o seu curso afebril e com conservação do estado geral. O EMM possui lesões cutâneas e mucosas mais extensas, ocorrendo alteração do estado geral e possibilidade de acometimento pulmonar, faríngeo e renal, podendo levar a morte <sup>(15)</sup>.

Entre os possíveis causadores estão o alopurinol, amoxicilina, ampicilina, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroidais, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, IECA, isoniazida, quinolona, sulfonamidas, azídicos e trimetropin-sulfametoxazol <sup>(5)</sup>.

#### Síndrome de Steven-Johnson

Caracterizada pela presença de lesões semelhantes ao do EM, porém apresentam máculas purpúricas, frequentemente confluentes, com o sinal de *Nikolsk* positivo, destacamento epidérmico limitado a 10% da pele e bolhas amplamente distribuídas ou mesmo lesões em alvo atípicas dispostas em dorso da mão, palmas, plantas dos pés, região extensora das extremidades, pescoço face, orelhas e períneo, sendo proeminente o envolvimento de face e tórax. Na maioria dos casos temos envolvimento cutâneo em duas superfícies distintas, que apresentam enantema e edema que originam erosões e formação de pseudomembranas em olhos, boca, genitais, faringe e vias aéreas superiores. Desencadeado pelas mesmas drogas da ER, mas com uma maior morbidade e prognóstico reservado <sup>(14,15)</sup>.

#### Necrose Epidérmica Tóxica (NET) ou Síndrome de Lyell

Constitui o comprometimento de maior gravidade pelo acometimento cutâneo acentuado e necrose epidérmica. Sendo principalmente causado por medicamentos, geralmente as drogas relacionadas são as mesmas do eritema polimorfo junto com a vancomicina <sup>(5)</sup>.

O paciente apresenta inicialmente sintomas inespecíficos, como febre, dor de garganta, tosse e queimação ocular, com posterior mácula eritematosa com contornos mal definidos e centros purpúreos distribuídos de forma difusa e edema, com sensação de queimação e dor, que evoluem para bolhas superficiais disseminadas e posterior descolamento da pele em mais de 10% da área corpórea <sup>(5,14)</sup>.

Nos estágios posteriores, o paciente fica com a aparência de grande queimado, com a constante perda

de serosidades, derme desnuda, sangrante e eritemato-purpúrica pela liberação de grandes retalhos epidérmicos e com sinal de *Nikolsk* positivo. A grande maioria dos pacientes tem acometimento de mucosa, sendo as principais a orofaringe, olhos, genitália e ânus. Estas alterações podem levar a uma série de sequelas graves, como cegueira, ceratite, erosões da córnea e síndrome sicca secundária <sup>(14)</sup>.

Este processo deve ser diferenciado da necrólise subcórnea ou síndrome da pele escaldada estafilocócica, que leva a um quadro semelhante, contudo é causada por uma toxina estafilocócica <sup>(5)</sup>.

Síndrome Hipersensibilidade a Drogas (SHD) ou Síndrome de DRESS

DRESS significa *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* e é uma reação severa induzida por droga com erupções polimorfas disseminadas e envolvimento sistêmico. Ela é uma reação de caráter tardio, cerca de 2-6 semanas após o início da terapia e é caracterizada por febre, rash, disfunção hepática, anormalidades hematológicas e linfadenopatia. Esta pode continuar mesmo com a retirada da droga, além de ter uma taxa de mortalidade de 10% e poder evoluir para SSJ ou NET <sup>(16)</sup>.

Existem várias drogas que foram relatadas como desencadeadora da DRESS são os anticonvulsivantes não aromáticos, como a fenitoína, carbamazepina e fenobarbital, sulfonamidas, dapsona, minociclina, alopurinol, bloqueadores de canais de cálcio, terbinafina, anti-inflamatórios não esteroidais, antirretrovirais <sup>(17)</sup>.

Eritrodermia (Dermatite Esfoliativa)

Caracterizado por eritema generalizado e descamação. Sendo que posteriormente há o surgimento de prurido difuso e linfadenopatia associado à sensação de queimação. Quanto à parte sistêmica, pode ocorrer distúrbios hidroeletrólíticos, termoregulatórios, insuficiência cardíaca de alto débito, taquicardia, síndrome de escape capilar e infecção. Estes efeitos são dependentes da intensidade e do tempo de duração do processo <sup>(14)</sup>.

Está relacionado com diversas drogas e deve fazer diagnóstico diferencial com dermatite de contato generalizado, psoríase, pênfigo bolhoso, entre outras. Entre as drogas capazes de ocasioná-la estão o alopurinol, anticonvulsivantes, barbitúricos, captopril, carbamazepina, cimetidina, diltiazem, griseofulvina, lítio, nitrofurantoína e sulfonamidas. Contudo, ela pode ser uma reação secundária a outra reação a medicamentos, sendo que neste caso os sintomas aparecem rapidamente e retrocedem assim que a droga é retirada <sup>(5,14)</sup>.

Quando ela adquire uma característica icterícia é denominada de *ictiose adquirida*, no qual se deve fazer diagnóstico diferencial com síndromes paraneoplásicas e linfomas cutâneos <sup>(5)</sup>.

Exantema Morbiliforme ou Máculo-Papular

Padrão mais comum de erupção cutânea, sendo este simétrico, com máculas e pápulas confluentes que poupa palmas e plantas e costuma ocorrer cerca de duas semanas após o contato com a droga <sup>(5)</sup>.

As drogas capazes de fazê-la são o alopurinol, amoxicilina, ampicilina, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroidais, barbituratos, carbamazepina, fenitoína, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, isoniazida, quinolonas, sulfonamidas, tiazidas e trimetoprim-sulfametoxazol <sup>(5)</sup>.

Pênfigo Bolhoso

Segundo a American Osteopathic College of Dermatology (AOCD) o pênfigo bolhoso representa um grupo de dermatoses bolhosas crônicas de origem autoimune, na qual existe a perda da união entre a epiderme e a derme. O quadro clínico consiste num quadro agudo ou subagudo com a presença de bolhas tensas e dispersas por toda a pele e prurido em diferentes graus, sendo que o diagnóstico deve ser confirmado por meio de biopsia da pele. Atinge principalmente os mais idosos, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária.

O quadro pode ser desencadeado por uma variedade de situações, como radiação ultravioleta, radioterapia, vacinas e o uso de certas drogas, como furosemida, ibuprofeno, anti-inflamatórios não esteroides, captopril, penicilinas e antibióticos <sup>(18)</sup>.

Outras manifestações

Existem diversas manifestações descritas decorrentes de reações adversas a medicamentos, podem ser citadas: prurido cinematéria, alopecia, erupção acneiforme, erupção liquenoide, pustulosa exantemática aguda generalizada, enantema/lesões afloides, lúpus induzido por droga, anemia hemolítica, entre outras <sup>(5,19)</sup>.

EPIDEMIOLOGIA

De forma geral, as reações adversas a medicamentos representam cerca de 10 a 30% dos pacientes hospitalizados; de 3 a 6% das causas de internação e representa uma das causas importantes de morbidade e mortalidade, considerada um problema de saúde pública. Devido a dificuldade diagnóstica e a grande variedade de quadros clínicos sua notificação é restrita e a existência de poucos dados precisos sobre a sua incidência, mesmos em países com um sistema epidemiológico mais eficaz <sup>(1,20)</sup>.

Mundial

O primeiro estudo que descreveu a frequência de hospitalização por RAM foi realizado em dois hospitais de Belfast, entre 1965 e 1966, com frequência de hospitalização por RAM de 2,9%. Em um hospital universitário do Chile, entre março de 1972 e março de 1976 foi observada uma frequência de 2,7% de admissões por RAM e 0,1% de óbitos. No Reino Unido, entre novembro de 2001 e abril de 2002, em dois hospitais gerais

foi encontrada uma prevalência de 6,5% de admissões por RAM<sup>(21)</sup>.

Nos países desenvolvidos, os quais possuem os dados mais precisos, os internamentos devido a este representam cerca de 3-5% dos casos, sendo que dos internados, cerca de 5-8% sofrem algum tipo de reação adversa grave, sem dividir por faixa etária<sup>(22)</sup>. Quanto a idade, se não considerado, atinge cerca de 5,7% dos atendimentos em unidade básica de saúde e emergências e quando dividido, cerca de 1,4-1,7% são crianças e 14,6% são idosos<sup>(23)</sup>.

#### Brasil

No Brasil, observa-se prevalência de 52,3% dos pacientes adultos e idosos e entre 15,6 a 34,1% dos pacientes são internados devido a algum tipo de reação adversa. Quando dividida em a faixa etária, as crianças possuem uma taxa de 19,9% de casos na população geral e cerca de 4% nos serviços de emergência. Em 1999, em uma enfermaria de Medicina Interna de um hospital-escola na cidade de Campinas foi encontrada prevalência de 6,6% de RAMs<sup>(23)</sup>.

#### FISIOPATOLOGIA

As reações imunológicas mediadas por medicamentos resultam da interação entre a droga e/ou o seu metabólito com anticorpos IgE, IgM e IgG ou linfócitos sensibilizados. Para serem capazes de desencadear uma resposta imunológica, as moléculas dos fármacos devem ter um peso de no mínimo 1000 Da ou conjugadas com uma proteína endógena, processo chamado de haptênização, geralmente ter mais de um contato com a droga e possuir uma estrutura capaz de causar uma resposta imune<sup>(5)</sup>.

Os fatores de risco para estas reações estão relacionados com diversos fatores da droga, da via de administração e do paciente. Quanto a droga, certos grupos de medicamentos demonstram uma maior porcentagem de casos de reações que outros, como no caso dos antibióticos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos e dos soros heterólogos terapêuticos. A via de administração pode influenciar pelo tempo de contato ou administração e pelas barreiras físicas quebradas, sendo que quanto mais, maior o risco de sensibilizar o sistema imune específico. Quanto ao paciente, este está relacionado a fatores genéticos de HDL, metabolismo e presença de outras doenças ou infecções de forma concomitante, que pode gerar uma reação cruzada entre os anticorpos<sup>(24)</sup>.

#### Reação de hipersensibilidade imediata do tipo I

São reações que dependem da ligação da IgE específica ao seu antígeno e a receptores Fc $\epsilon$ RI dos mastócitos. Esta IgE é formada a partir da apresentação do antígeno pelas células apresentadoras de antígenos (APC) que são processadas e expostas em sua superfície com um LHC tipo II para que os linfócitos TCD4+. Estes por

sua vez liberam sinalizadores químicos, as interelucinas (IL), como a IL-4, que por sua vez estimula a produção de IgE pelos linfócitos B. Este por sua vez ligam-se aos mastócitos e fazem-os degranular, liberando aminas vasoativas, prostaglandinas, leucotrienos, enzimas, fatores de ativador plaquetário e fatores quimiotáticos. Clinicamente este tipo de reação é observada como urticária aguda, angioedema, broncoespasmo alérgico e anafilaxia, contudo, o tempo de apresentação depende da presença ou não dos IgE na circulação<sup>(5)</sup>.

Existem substâncias capazes de fazer degranulação dos mastócitos sem a intermediação da IgE ou sensibilização prévia sendo chamada de reações anafilactoides. Estas substâncias são a vancomicina, ácido acetilsalicílico, inibidores da cicloxigenase, opiáceos e contrastes iodados<sup>(24)</sup>.

#### Reação de hipersensibilidade do tipo II

Esta reação envolve a ligação entre os anticorpos e o antígeno presente na proximidade da célula ou pertencente/aderido à estrutura da membrana celular. Inicialmente ocorre a aderência da droga ou do complexo com a droga na membrana celular de células circulantes ou da medula óssea, posteriormente esta é recoberta por anticorpos do tipo IgM ou IgG que são produzidos de forma semelhante ao da reação do tipo I. Os anticorpos aderem à célula em um processo de opsonização e posterior ativação do sistema complemento, levando a lise celular ou a fagocitose. Clinicamente, varia de acordo com o tipo de célula afetada, sendo os exemplos mais comuns a anemia hemolítica Coombs-positiva, neutropenia e trombocitopenia<sup>(5,25)</sup>.

#### Reação de hipersensibilidade do tipo III

Esta decorre da deposição de complexos antígeno-anticorpo nos tecidos e vasos sanguíneos. Esta deposição ocorre pela exposição contínua a um determinado antígeno que leva a produção de IgG ou IgM e a associação deles em complexos antigênicos solúveis. Estes, ao se depositarem nos tecidos, como a lâmina basal das artérias, glomérulos, cartilagem articular e membrana basal da pele, fazem a ativação do sistema complemento. Posteriormente, devido a fatores quimiotáticos produzidos, ocorre a atração de polimorfonucleares que produzem e liberam metabólitos reativos do oxigênio e enzimas lisossômicas proteolíticas, que levam a lesões vasculares e teciduais, podendo ser amplificada se o sistema de coagulação for ativado<sup>(24)</sup>.

Clinicamente observa-se um quadro de febre, artralgia, linfadenopatia, glomerulonefrite e vasculite após cerca de 10-21 dias da administração do antígeno, mas pode ser menor, entre 2-4 dias se o indivíduo já for sensibilizado previamente. Sendo um exemplo a doença soro *like*<sup>(5)</sup>.

#### Reação de hipersensibilidade do tipo IV

Reação decorrente da citotoxicidade tardia media-

da por células, sendo elas os linfócitos TCD4+ e TCD8+ sensibilizados. Seu mecanismo é decorrente da apresentação de partículas antigênicas processadas por APC que interagem com os linfócitos T. Por sua vez ocorre a estimulação da produção de interleucinas 1 e 2 e o interferon gama. Estas citocinas estimulam a infiltração de linfócitos T citotóxicos e fagócitos mononucleares e causam a reação inflamatória <sup>(26)</sup>.

Clinicamente, pode ser encontrado eczema, dermatite de contato alérgica e a fotossensibilidade induzida por fármacos. A fotossensibilidade pode ser dividida em dois grupos, a fototóxica, caracterizada pela produção de algum composto tóxico com a exposição solar, ou a fotoalérgica, na qual o sol causa a formação de alguma substância capaz de induzir uma resposta imune <sup>(24,26)</sup>.

Reações de hipersensibilidade não especificadas

Neste grupo temos as reações suspeitas de hipersensibilidade, mas que não possuem um mecanismo de ação que coincida com a classificação descrita acima. Como possível explicação para este mecanismo temos o exantema morbiliforme por reações específicas de células T, imunidade inata ativada por processo infeccioso que modula a resposta contra a droga e hepatite auto imune associada com anticorpos contra citocromo P450 <sup>(5)</sup>.

Dentre estas reações temos a febre medicamentosa, sendo ela induzida por mecanismos imunológicos e não-imunológicos, como por bactérias ou pela reação de Jarisch-Herxheimer em pacientes tratados com antibióticos, a nefrite intersticial aguda causada por medicamentos não intrinsecamente nefrotóxicos, como a metilicina e certos antibióticos e doenças autoimunes que podem ser desencadeadas por fármacos, como o lúpus induzido por drogas, como a procainamida, hidralazina, isoniazida, metildopa e quinidina <sup>(24)</sup>.

## MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo foi feito um levantamento epidemiológico retrospectivo e com abordagem quantitativa dos casos de reações adversas a medicamentos, incluindo farmacodermias (dermatite, urticária, eritema, exantema e erupções cutâneas ou fixas), choque anafilático, angioedema, alergias, necrólise epidérmica tóxica e efeito adverso a drogas, atendidos no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba dia 25/08/15, sob número 48341215.1.0000.0103 (ANEXO 01).

Os prontuários analisados estavam no sistema informatizado do hospital, programa PAGU de gerenciamento de unidades (versão MV2000i) e foram localizados através dos CID-10 apresentados no QUADRO 01.

Critérios de inclusão: pacientes com os CID-10 citados no QUADRO 01 e internados entre o período

de janeiro de 2006 a dezembro 2015, com idade entre 0-99 anos, que apresentaram descrição de reação adversa a medicamento em seu prontuário ou que possuíam como procedimento tratamento de farmacodermias.

Critérios de exclusão: Pacientes que não apresentavam internamentos ou os pacientes internados que não cursaram com reações adversas a medicamentos.

Foram investigadas as seguintes variáveis: idade, sexo, tipo de reação adversa, medicamento desencadeante, bem como o cruzamento dessas variáveis. As informações foram tabuladas em Excel 2010 com posterior análise epidemiológica.

QUADRO 01 - CÓDIGOS DA 10ª REVISÃO DA CLASSIFICAÇÃO ESTADÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10), REFERENTES A REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Capítulo 1: Algumas doenças infecciosas e parasitárias	
B00-B09	Infecções virais caracterizadas por lesões de pele e mucosas
B08	Outras Infecções Virais Caracterizadas Por Lesões da Pele e Das Membranas Mucosas, Não Classificadas em Outra Parte
B08.2	Exantema Súbito (sexta Doença)
Capítulo 12: Doenças da pele e do tecido subcutâneo	
L10-L14	Afecções Bolhosas
L10	Pênfigo
L10.2	Pênfigo Foliáceo
L10.4	Pênfigo Eritematoso
L10.5	Pênfigo Induzido Por Drogas
L10.8	Outras Formas de Pênfigo
L10.9	Pênfigo, Não Especificado
L12	Penfigóide
L12.0	Penfigóide Bolhoso
L12.8	Outras Formas de Penfigóide
L12.9	Penfigóide, Não Especificado
L13	Outras Afecções Bolhosas
L13.8	Outras Afecções Bolhosas Especificadas
L13.9	Doença Bolhosa, Não Especificada
L14	Afecções Bolhosas em Doenças Classificadas em Outra Parte
L20-L30	Dermatite e Eczema
L20	Dermatite Atópica
L20.8	Outras Dermatites Atópicas
L20.9	Dermatite Atópica, Não Especificada
L23	Dermatites Alérgicas de Contato
L23.3	Dermatite Alérgica de Contato Devido a Drogas em Contato Com a Pele
L23.8	Dermatite Alérgica de Contato Devido a Outros Agentes
L23.9	Dermatite Alérgica de Contato, de Causa Não Especificada
L24	Dermatites de Contato Por Irritantes
L24.4	Dermatite de Contato Por Irritantes Devida a Drogas em Contato Com a Pele
L24.8	Dermatite de Contato Por Irritantes Devido a Outros Agentes

L24.9	Dermatite de Contato Por Irritantes, de Causa Não Especificada
L25	Dermatite de Contato Não Especificada
L25.1	Dermatite de Contato Não Especificada Devida a Drogas em Contato Com a Pele
L25.8	Dermatite de Contato Não Especificada Devida a Outros Agentes
L25.9	Dermatite de Contato Não Especificada, de Causa Não Especificada
L26	Dermatite Esfoliativa
L27	Dermatite Devida a Substâncias de Uso Interno
L27.0	Erupção Cutânea Generalizada Devida a Drogas e Medicamentos
L27.1	Erupção Cutânea Localizada Devida a Drogas e Medicamentos
L27.8	Dermatite Devida a Outras Substâncias de Uso Interno
L27.9	Dermatite Devida a Substância Não Especificada de Uso Interno
L30	Outras Dermatites
L30.8	Outras Dermatites Especificadas
L30.9	Dermatite Não Especificada
L40-L45	Afecções Pápulo-descamativas
L44	Outras Afecções Pápulo-descamativas
L44.8	Outras Afecções Pápulo-descamativas Especificadas
L44.9	Afecções Pápulo-descamativas, Não Especificadas
L45	Afecções Pápulo-descamativas em Doenças Classificadas em Outra Parte
L50-L54	Urticária e Eritema
L50	Urticária
L50.0	Urticária Alérgica
L50.6	Urticária de Contato
L50.8	Outras Urticárias
L50.9	Urticária Não Especificada
L51	Eritema Polimorfo (eritema Multiforme)
L51.0	Eritema Multiforme Não Bolhoso
L51.1	Eritema Multiforme Bolhoso
L51.2	Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell)
L51.8	Outras Formas de Eritema Multiforme
L51.9	Eritema Multiforme, Não Especificado
L52	Eritema Nodoso
L53	Outras Afecções Eritematosas
L53.8	Outras Afecções Eritematosas Especificadas
L53.9	Afecções Eritematosas, Não Especificadas
L54	Eritema em Doenças Classificadas em Outra Parte
L54.0	Eritema Marginado na Febre Reumática Aguda
L54.8	Eritema em Outras Doenças Classificadas em Outra Parte

Capítulo 18: Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte

R20-R23	Sintomas e sinais relativos à pele e ao tecido subcutâneo
R21	Eritema e Outras Erupções Cutâneas Não Especificadas

Capítulo 19: Lesões, envenenamentos e outras consequências de causas externas

T66-T78	Outros Efeitos de causas externas e os não especificados
---------	--

T78	Efeitos Adversos Não Classificados em Outra Parte
T78.2	Choque Anafilático Não Especificado
T78.3	Edema Angioneurótico
T78.4	Alergia Não Especificada
T78.8	Outros Efeitos Adversos Não Classificados em Outra Parte
T78.9	Efeito Adverso Não Especificado
T80-T88	Complicações de cuidados médicos, não classificados em outra parte
T88	Outras Complicações de Cuidados Médicos Não Classificadas em Outra Parte
T88.6	Choque Anafilático Devido a Efeito Adverso de Droga ou Medicamento Corretos e Administrados de Maneira Adequada
T88.7	Efeito Adverso Não Especificado de Droga ou Medicamento

## RESULTADOS

### QUANTITATIVO POR CID

O estudo abrangeu uma população de 1767 pacientes referentes a todas as reações estudadas (QUADRO 01). Deste total, 154 (8,7%) corresponderam a internamentos, e 58 prontuários (3,2%) foram selecionados por haver alguma descrição de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), correspondendo a população do estudo, segundo mostra a TABELA 01.

TABELA 01 – QUANTITATIVO GERAL POR CID

CID	Total		Internados		RAM	
	n	%	n	%	n	%
B08.2	78	4,4	2	1,2	-	-
L10	6	0,33	-	-	-	-
L10.2	1	0,05	1	0,6	-	-
L10.5	1	0,05	1	0,6	1	1,7
L10.9	3	0,16	1	0,6	-	-
L12.0	1	0,05	1	0,6	1	1,7
L13	2	0,11	1	0,6	-	-
L13.8	2	0,11	2	1,2	1	1,7
L13.9	4	0,22	3	1,9	2	3,4
L14	1	0,05	-	-	-	-
L20	85	4,8	-	-	-	-
L20.8	82	4,6	13	8,4	1	1,7
L20.9	92	5,2	11	7,1	1	1,7
L23	40	2,2	-	-	-	-
L23.3	2	0,11	1	0,6	1	1,7
L23.8	8	0,45	2	1,2	1	1,7
L23.9	72	4	6	3,8	2	3,4
L24	1	0,05	1	0,6	-	-
L24.4	2	0,11	2	1,2	1	1,7
L24.9	1	0,05	1	0,6	1	1,7
L25	7	0,39	-	-	-	-
L25.1	2	0,11	2	1,2	2	3,4

L25.9	18	1	2	1,2	2	3,4
L26	1	0,05	-	-	-	-
L27	2	0,11	1	0,6	-	-
L27.0	7	0,39	7	4,5	7	12
L27.8	1	0,05	-	-	-	-
L27.9	1	0,05	-	-	-	-
L30	6	0,33	-	-	-	-
L30.8	14	0,79	9	5,8	1	1,7
L30.9	57	3,2	15	9,7	7	12
L44.9	5	0,28	2	1,2	1	1,7
L45	1	0,05	-	-	-	-
L50	211	11,9	-	-	-	-
L50.0	186	10,5	11	7,1	2	3,4
L50.6	2	0,11	-	-	-	-
L50.8	10	0,56	2	1,2	-	-
L50.9	80	4,5	8	5,1	4	6,8
L51	5	0,28	-	-	-	-
L51.0	8	0,45	3	1,9	3	5,1
L51.1	3	0,16	3	1,9	3	5,1
L51.2	1	0,05	1	0,6	1	1,7
L51.8	1	0,05	1	0,6	1	1,7
L51.9	17	0,96	1	0,6	1	1,7
L52	11	0,62	5	3,2	-	-
L53	1	0,05	-	-	-	-
L53.9	12	0,67	7	4,5	2	3,4
L54	7	0,39	-	-	-	-
L54.8	1	0,05	1	0,6	-	-
R21	32	1,8	5	3,2	-	-
T78	7	0,39	-	-	-	-
T78.2	16	0,9	8	5,1	4	6,8
T78.3	5	0,28	1	0,6	-	-
T78.4	530	29,9	8	5,1	3	5,1
T78.9	9	0,5	-	-	-	-
T88.7	6	0,33	2	1,2	1	1,7
TOTAL	1767	100,0	154	100	58	100

Nota 1: descrição detalhada dos CIDs no QUADRO 01

Nota 2: não foram incluídos CIDs que não apresentavam prontuários

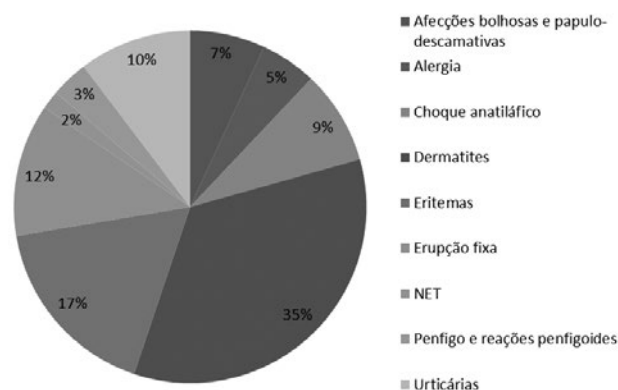
Ao agrupar as reações por CID em Dermatites (L23.3, L23.8, L23.9, L24.4, L24.9, L25.1, L25.9, L30.8, L20.9, L30.9, L20.8), Eritemas (L51.1, L51.9, L51.8, L51.0, L52, L53.9), Afecções Bolhosas (L13.8, L13.9, L44.9), Alergia (T78.4), Choque anafilático (T78.2), Erupções fixa a droga (L27.0), NET (L51.2), Pênfigos (L10.5, L12.0), Urticária (L50.0, L50.9), encontrou-se nas RAM: dermatites e eritemas correspondendo a mais da amostra com 51,1%, seguida por erupção fixa com 12,0% e urticária com 10,2%.

Não foram encontrados prontuários de pacientes com relatos de RAM nos CID de exantema (B08.2) e angioedema (T78.3), para a surpresa dos pesquisadores, já que são as manifestações importantes de farmacodermias.

TABELA 02 – REAÇÕES AGRUPADAS POR CID

Reações Adversas a Medicamentos	TOTAL		INT		RAM	
	n	%	n	%	n	%
Dermatites	494	27,65	66	42,0	20	34,1
Eritemas	98	5,48	26	16,5	10	17,0
Erupção fixa a droga	7	0,39	7	4,5	7	12,0
Urticárias	489	27,57	21	13,4	6	10,2
Choque anafilático	22	1,23	10	6,3	5	8,5
Afecções bolhosas e papulo-descamativas	15	0,82	8	4,9	4	6,8
Alergia	530	29,9	8	5,1	3	5,1
Pênfigo e reações penfigóides	12	0,64	4	2,4	2	3,4
Necrólise Epidérmica Tóxica	1	0,05	1	0,6	1	1,7
Exantema	78	4,4	2	1,2	-	-
Efeito adverso a medicamentos	16	0,89	-	-	-	-
Angioedema	5	0,28	1	0,6	-	-
TOTAL	1767	100	154	100	58	100

GRÁFICO 01 – PORCENTAGEM RAM



#### REAÇÕES POR ANO

Avaliando-se a prevalência das reações por ano, observa-se que de todas as reações, o ano com maior número de pacientes foi no ano de 2009 (14,77%), seguido por 2008, 2015 e 2007, nesta ordem. A proporção de RAM por ano variou de 0,92 a 6,74% nos CIDs pesquisados, sendo que o ano com maior número de RAM também foi no ano de 2009, com registro de 13 casos.

Ao comparar o número total de pacientes com os pacientes apenas com RAM por ano, percebe-se uma semelhança nos dados, sendo que a maioria oscilou de 2,4 a 4% ao ano, exceto os anos de 2006, 2007, 2009 e 2013. Nos anos de 2006 e 2007 a quantidade de RAM menor que nos outros anos, correspondendo a menos

de 1% das reações. Uma possível explicação seria pela falta de dados digitalizados naquela época, já que o programa computadorizado iniciou em julho de 2005.

Já nos anos de 2009 e 2013 as RAM foram mais prevalentes, chegando a representar de 5 a 6,7% das reações. Não foi possível identificar os fatores que contribuíram para o aumento da incidência das reações nesses anos. Uma possível interpretação seria o maior interesse em registrar nos prontuários ou que foi correta a triagem do CID para internamento nesses anos.

GRÁFICO 02 – COMPARATIVO REAÇÕES POR ANO

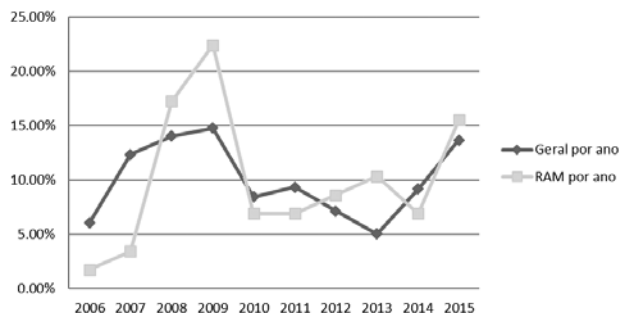


TABELA 03 – PROPORÇÃO RAM POR ANO

Ano	RAM		TOTAL		RAM/TOTAL %
	n	%	n	%	
2006	1	1,72	107	6,06	0,93
2007	2	3,45	218	12,34	0,92
2008	10	17,24	248	14,04	4,03
2009	13	22,41	261	14,77	4,98
2010	4	6,90	149	8,43	2,68
2011	4	6,90	165	9,34	2,42
2012	5	8,62	126	7,13	3,97
2013	6	10,34	89	5,04	6,74
2014	4	6,90	162	9,17	2,47
2015	9	15,52	242	13,70	3,72
TOTAL	58	100	1767	100	3,28

## SEXO E IDADE

Quanto à epidemiologia, encontramos uma prevalência do sexo masculino de 32 pacientes (55,2%). O número de mulheres foi maior apenas entre as idades de 20-30 e 60-70 anos, em todas as outras faixas etárias o número de homens foi igual ou superior ao número de mulheres. Em relação a idade, 15 pacientes (25,8%) apresentaram idade abaixo de 20 anos, 29 (50,0%) entre 20 e 50 anos e 14 pacientes (24,2%), acima de 50 anos. Sendo que a década com maior número de registros foi entre 40-50 anos. Conclui-se, portanto, que a idade adulta apresenta maior quantidade de reações adversas a medicamentos.

TABELA 04 – COMPARATIVO FAIXA ETÁRIA X SEXO

Faixa etária	Feminino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
01-10	2	3,4	6	10,3	8	13,7
10-20	3	5,1	4	6,8	7	12,0
20-30	5	8,6	2	3,4	7	12,0
30-40	4	6,8	6	10,3	10	17,2
40-50	6	10,3	6	10,3	12	20,6
50-60	2	3,4	3	5,1	5	8,6
60-70	2	3,4	-	-	2	3,4
70-100	2	3,4	5	8,6	7	12,0
TOTAL	26	44,8	32	55,2	58	100

## MEDICAMENTO DESENCADEANTE

Por ser um estudo retrospectivo, não foram realizados testes diagnósticos confirmatórios. Considerou-se farmacodermias, todos os casos em que houve uma relação clara entre o aparecimento da erupção e história de ingestão anterior de droga.

Quando não foi possível indicar com precisão o agente da erupção, foram computados todos aqueles que o paciente fazia uso e que seriam cabíveis de terem originado o quadro, o que ocorreu em 18 pacientes. Em alguns prontuários encontramos apenas a descrição de procedimento como tratamento de farmacodermias, porém sem especificar a classe de medicamentos, por isso foram classificados como não especificados.

Em relação ao número de medicamentos relacionados a reação adversa, em 50% dos pacientes houve relato de consumo de apenas uma droga, 22% faziam uso de duas, 9% faziam uso de três. Em 19% dos casos não foi possível reconhecer a droga causadora da reação.

Quanto à medicação que desencadeou a reação, em primeiro lugar ficaram os antibióticos com 24,5%, seguido dos atuantes no SNC com 20,8% e pelos anti-inflamatórios não hormonais com 19,7%. Também foram encontrados, anti-hipertensivos, antifúngicos e outros, como demonstra a TABELA 05. Considerando-se as subclasses, as medicações que mais causaram reações foram os  $\beta$ -lactâmicos (18,2%), seguidos dos anti-inflamatórios não hormonais típicos (12,3%), antipsicóticos (11,1% - com destaque para a carbamazepina que representa 88% deste grupo) e anti-inflamatórios atípicos (7,4% - também chamados de antitérmicos ou antipiréticos por alguns autores).

GRÁFICO 03 – MEDICAMENTOS RELACIONADOS A RAM

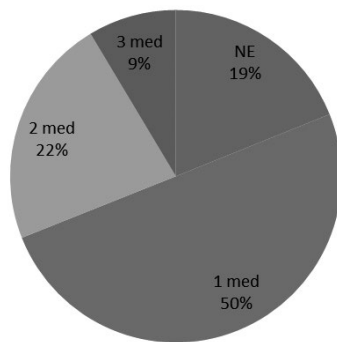


GRÁFICO 04 – CLASSE MEDICAMENTOSA ENVOLVIDA NA REAÇÃO

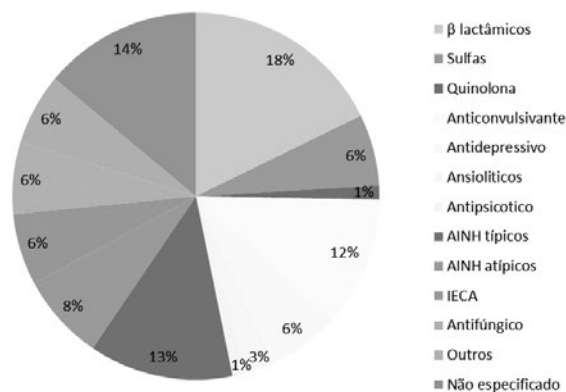


TABELA 05 – QUANTITATIVO MEDICAMENTO POR CLASSE

Classe	Subclasse	TOTAL		
		n	% do total	% por classe
Antibióticos	β lactâmicos	14	17,2	70
	Amoxicilina	4	4,9	20
	Azitromicina	4	4,9	20
	Cefalexina	4	4,9	20
	Cefaclor	1	1,2	5
	Clavulin	1	1,2	5
	Sulfas	5	6,1	25
	Sulfassalazina	3	3,7	15
	Bactrim	2	2,4	10
	Quinolona	1	1,2	5
	Ciprofloxacino	1	1,2	5
	Atuantes no SNC	Anticonvulsivante	9	11,1
Carbamazepina		8	9,8	47,0
Fenitoína		1	1,2	5,8
Antidepressivo		5	6,1	29,4
Fluoxetina		3	3,7	17,6
Amitriptilina		2	2,4	11,7
Ansiolíticos		2	2,4	11,7
Alprazolam		1	1,2	5,8
Diazepam		1	1,2	5,8
Antipsicótico		1	1,2	5,8
Clorpromazina		1	1,2	5,8

Anti-inflamatórios	AINH típicos	10	12,3	62,5
	Ibuprofeno	4	4,9	25
	Nimesulida	2	2,4	12,5
	Diclofenaco	2	2,4	12,5
	Profenid	1	1,2	6,2
	Tandrilax	1	1,2	6,2
	AINH atípicos	6	7,4	37,5
	Paracetamol	3	3,7	18,7
	Dipirona	2	2,4	12,5
	AAS	1	1,2	6,2
Anti-hipertensivo	IECA	5	6,1	100
	Enalapril	4	4,9	80
	Captopril	1	1,2	20
Antifúngico	Fluconazol	4	4,9	80
	Miconazol	1	1,2	20
Outros	Sinvastatina	2	2,4	28,5
	Cloroquina	1	1,2	14,2
	Pirimetamina	1	1,2	14,2
	Plasil	1	1,2	14,2
	Tylox	1	1,2	14,2
	Zidovudina	1	1,2	14,2
Não Especificado		11	13,5	-
TOTAL		81	100	-

## MEDICAMENTO DESENCADEANTE X IDADE

Cruzando-se a idade com o fármaco desencadeante, encontramos prevalência de antibióticos na idade pediátrica (62,5%). Dos 10-20 anos foi causada por antibióticos e anti-inflamatórios em 50% dos casos. Na idade adulta jovem (20-30 anos) foi também encontrado com maior prevalência os antibióticos e os anti-inflamatórios, com 58,3%, sendo que os AINH contam com 41,6%. Na idade adulta (30-60 anos), 40,5% foi desencadeado por antibióticos e anti-inflamatórios e 32,4% dos casos foi desencadeado por atuantes no SNC (anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos) e finalmente na idade idosa (acima dos 60 anos) houve prevalência dos anti-hipertensivos com 28,5%, bem como os antibióticos e atuantes no SNC na mesma quantidade (21,4%) e outros medicamentos apareceram de forma esporádica.

TABELA 06 –FAIXA ETÁRIA x MEDICAMENTO DESENCADEANTE

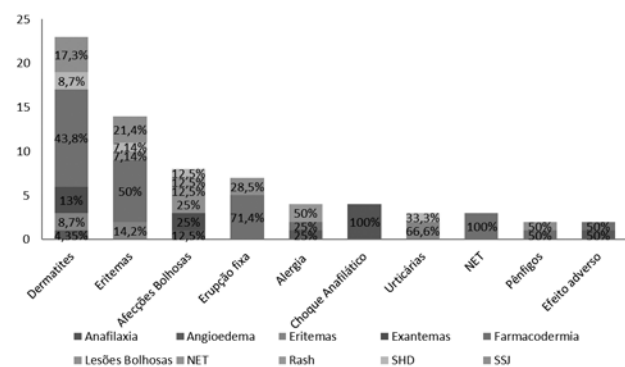
Faixa etária	Classe medicamentosa							TOTAL	
	ATB	AINH	ASNC	AH	AF	Ou- tro	NE	n	%
01 F 10	5	1	-	-	-	-	2	8	9,8
10 F 20	2	3	1	-	1	1	2	10	12,3
20 F 30	2	5	1	-	1	1	2	12	14,8
30 F 40	5	1	4		1	2	3	16	19,7
40 F 50	3	5	5	1	1	1	-	16	19,7
50 F 60	-	1	3	1	-	-	-	5	6,1
60 F 70	-	-	-	2	-	-	1	3	3,7
70 F 100	3	-	3	2	1	1	1	11	13,5
TOTAL	20	16	17	6	5	6	11	81	
n									
TOTAL	24,6	19,7	20,8	7,4	6,1	7,4	13,5	100	
%									

REAÇÃO ADVERSA: CID X DESCRIÇÃO PRONTUÁRIO

Comparando-se o CID de internamento do paciente com a descrição do prontuário, as dermatites, eritemas e afecções bolhosas apresentaram grande variedade de descrições. Levando-se em consideração que o CID de eritema multiforme neste caso correspondente ao espectro da Síndrome de Stevens Johnson, esperava-se maior descrição de SSJ para os eritemas. As erupções fixas a droga correspondem a farmacodermia e por isso, também se esperava maior quantidade desta reação para o CID correspondente. Em relação a NET os três pacientes apresentaram farmacodermia, porém sem especificar a superfície corporal afetada, que deveria ser acima de 40%. No pênfigo foi descrito apenas lesões bolhosas e farmacodermia. Na urticária houve descrição de eritema e Síndrome de DRESS. Alergia foi descrita com angioedema, farmacodermia e rash. Choque anafilático foi descrito corretamente com anafilaxia.

Alguns prontuários apresentaram relato de mais de uma reação, sendo classificado separadamente, por isso o número de reações é superior ao número de pacientes.

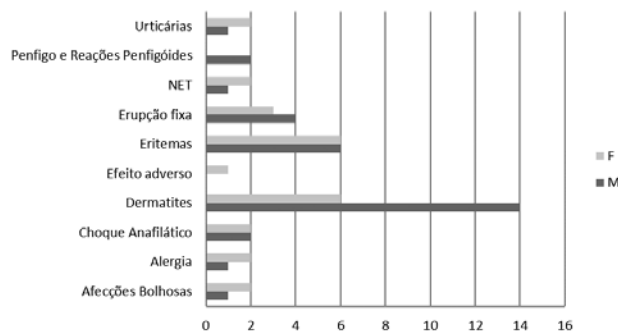
GRÁFICO 05 – RELAÇÃO CID INTERNAMENTO X DESCRIÇÃO PRONTUÁRIO



REAÇÃO CID X SEXO

Relacionando-se o sexo com a reação cutânea do CID, encontra-se que 70% das dermatites ocorreram no sexo masculino, bem como erupção fixa (57,1%) e pênfigos (100%). Já o eritema e o choque anafilático apresentaram a mesma quantidade em homens e mulheres. E as reações de urticária, alergia, afecções bolhosas e efeito adverso a medicamento ocorreram com maior prevalência nas mulheres. Na maioria dos estudos sobre farmacodermias, as dermatites não foram incluídas, sendo um dos motivos para nossa amostra apresentar maior prevalência no sexo masculino.

GRÁFICO 06 – REAÇÃO CID X SEXO



REAÇÃO CID X IDADE

Ao cruzar os dados de idade com a reação cutânea, na idade pediátrica, 62,5% foram registradas como dermatites, e o restante como urticária, eritema e choque anafilático. Em adolescentes também foram mais prevalentes as dermatites com 57,1%, e o restante com erupções cutâneas, eritema e choque anafilático. Na idade adulta jovem dermatites e eritemas corresponderam a 71,4%. Na faixa dos 30-60 anos dermatites e eritemas corresponderam a 51,8% e o restante a erupções cutâneas, urticária, alergia, pênfigo e afecções bolhosas. Em idosos acima dos 60 anos 55,5% foi representado por eritemas.

TABELA 07 – RELAÇÃO CID X IDADE

Reação	Faixa etária								TOTAL	
	1F10	10F20	20F30	30F40	40F50	50F60	60F70	70F100	n	%
Dermatites	5	4	3	3	4	1	-	-	20	34,4
Eritemas	1	1	2	2	2	2	1	4	15	25,8
Erupção fixa	-	1	-	2	2	1	1	-	7	12,0
Choque anafilático	1	1	-	-	1	1	-	-	4	6,8
Afecções bolhosas	-	-	1	1	-	-	-	1	3	5,1
Alergia	-	-	-	2	-	-	-	1	3	5,1
Urticárias	1	-	-	-	2	-	-	-	3	5,1
Pênfigo	-	-	-	-	1	-	-	1	2	3,4
Efeito adverso	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1,7
TOTAL n	8	7	7	10	12	5	2	7	58	
TOTAL %	13,7	12,0	12,0	14,2	20,5	8,6	3,4	12,0		100

### REAÇÃO CUTÂNEA PRONTUÁRIO X MEDICAMENTO

Cruzando-se a reação cutânea com o tipo de medicamento envolvido, encontrou-se entre as reações registradas variação de 40-76,9% nas reações cutâneas (eritemas, exantemas, farmacodermias, lesões bolhosas e rash), sendo que os medicamentos que mais causaram reações foram os antibióticos. Nas reações sistêmicas (anafilaxia e angioedema), que variaram de 7-28%, os principais causadores foram os anti-inflamatórios; e as RAM graves (NET, SSJ e SHD) onde variaram de 13,3-40%, os principais causadores foram os atuantes no SNC. Todos os medicamentos tiveram pelo menos um relato de SSJ.

Analisando cada medicamento isoladamente, os

antibióticos provocaram de reações cutâneas em 76,9% dos casos. Reações graves com 15,3% e reações sistêmicas com 7,6%; os anti-inflamatórios, 48% com reações cutâneas, 28,0% com reações sistêmicas e 24% com reações graves; os atuantes no SNC se manifestaram de forma cutânea em 72% dos casos, o restante de forma grave, sem envolvimento sistêmico; 71,4% das manifestações dos anti-hipertensivos cursaram com reações cutâneas, sendo o restante por RAM grave; nos antifúngicos, 71,4% corresponderam a reações cutâneas, 14,2% reações sistêmicas e a mesma proporção de RAM graves.

Outros medicamentos apresentaram proporção semelhantes com média de 20% de reações sistêmicas, 20% de RAM grave e 40% de reações cutâneas.

TABELA 08 - PORCENTAGEM REAÇÃO DESCRITA EM PRONTUÁRIO X MEDICAMENTO DESENCADEANTE

Fármaco	Reação Sist.		Reações Cutâneas					RAM Grave			Total %
	ANA	AE	ER	EX	FD	LB	Rash	NET	SHD	SSJ	
ATB		2	2	3	12	1	2	1	1	2	26
AINH	4	3	-	4	5	2	1	2	1	3	25
ASNC	-	-	-	1	10	2	-	-	2	3	18
AH	-	-	-	-	4	1	-	-	-	2	7
AF	-	1	1	-	1	2	1	-	-	1	7
Outros	1	-	-	-	-	1	1	-	-	2	5
NE	-	-	1	1	5	1	-	-	2	2	12
TOTAL %	5	6	4	9	37	10	5	3	6	15	
TOTAL % reação	11		65					24			100

## DISCUSSÃO

O estudo abrangeu uma população de 1767 pacientes. Destes 154 foram internados e 58 foram selecionados por apresentar alguma descrição de reação a medicamento. Em relação à porcentagem por ano, houve variação de 0,92% a 6,74%, com uma média de 3,28% de todas as reações estudadas. Esta porcentagem corrobora com a literatura. No estudo de Caballero et. al.<sup>(27)</sup> encontrou-se 3% da amostra com RAM. Noblat et al. e Silves et al.<sup>(1,21)</sup> estima que as reações medicamentosas ocorram em 2 a 3% dos hospitalizados.

No presente estudo foram encontrados 55,2% de homens para 44,8% de mulheres, o que confirma o artigo de Sushma et. al.<sup>(28)</sup>, no qual o sexo masculino predominou em 52% da amostra. Esses dados confrontam com a maior parte da literatura. Os estudos de Silves et al.<sup>(1)</sup> registraram 51,2% do sexo feminino, Lee et. al.<sup>(29)</sup> 54,6% para o mesmo sexo e Santos et al.<sup>(19)</sup> chegou a 68% de prevalência feminina. Há ainda outros estudos: Campos-Fernández et al.<sup>(30)</sup> 68,2%, Noblat, et. al.<sup>(21)</sup> 60% e Festa-Neto<sup>(6)</sup> 58,8%.

Uma possível explicação para a discrepância é que nos estudos comparativos não foram incluídas as dermatites, onde se concentrou a maior parte do público masculino deste estudo. Se fossem retirados todos os CID de dermatites, a prevalência feminina passaria para 52,6 ajustando-se a literatura.

Em relação à idade encontramos 25,8% abaixo de 20 anos, 50% da população entre 20-50 anos e 24,2% acima dos 50 anos. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Sushma et. al.<sup>(28)</sup> em que a maioria da população analisada estava entre 21-40 anos. Silves et al.<sup>(1)</sup> encontrou uma média de idade de 43,9 anos com desvio padrão de 21,6 anos, enquadrando-se na faixa do presente estudo. Pudukadan e Thappa (31) de forma semelhante encontraram prevalência de 52,2% na faixa dos 20-39 anos. No estudo de Caballero et. al.<sup>(27)</sup> encontrou-se 20,2% dos pacientes na faixa de 1-15 anos, em consonância com o presente estudo. Na faixa geriátrica encontrou-se 45% dos pacientes com mais de 60 anos no estudo de Campos-Fernández, et. al.<sup>(30)</sup>, detectando-se discrepância com os nossos dados.

Em outros estudos, como o de Silves et. al.<sup>(1)</sup>, Silva-Roselino<sup>(5)</sup>, Bolte<sup>(32)</sup> e Pupo et. al.<sup>(33)</sup>, além de sexo e idade, foram pesquisados raça, comorbidades associadas e conduta realizada. Porém no presente estudo não foi possível realizar tal análise pela falta de dados registrados no sistema informatizado.

Observando-se os medicamentos que possivelmente desencadearam a reação, classificou-se em um, dois ou três medicamentos e não-especificado. Verificou-se que 50% das reações foram causadas com a descrição de apenas um medicamento; 22,4% relacionado a dois; 8,6% associado a três; e em 18,9% não foi possível identificar o medicamento. No estudo de Silves et. al.<sup>(1)</sup>, de forma muito semelhante em 48,8% dos paciente acometidos por reações cutâneas adversas estas foram

desencadeadas por apenas uma droga, sendo que do restante 20,9% faziam uso de 2 medicações e 9,3% faziam uso de três. Santos, et. al.<sup>(19)</sup> observou 21% da população com suspeita de mais de um medicamento, mostrando a dificuldade de detectar com precisão qual foi o medicamento desencadeante da reação adversa.

Bolte<sup>(32)</sup> encontrou em alguns artigos como fator de risco para a RAM ser do sexo feminino e ter extremos de idade, além de polifarmácia e comorbidades, o que não se comprovou neste estudo.

Quanto às classes medicamentosas, os antibióticos foram os mais prevalentes, representando 24,5% da amostra. Em segundo lugar ficaram os atuantes no SNC com 20,8%, e em terceiro lugar os anti-inflamatórios não hormonais com 19,7%. Vários estudos corroboram os achados, a exemplo de Ayala et al. (34), que encontrou 45,0% de antibióticos, 28% de AINH e 23% de antipiréticos (ou AINH atípicos); Sushma et al.<sup>(28)</sup> com 45% ATB, 19% AINH e 19% anticonvulsivantes; Bolte (32) também encontrou resultados semelhantes com 25% de antimicrobianos, seguido de 14% de medicamentos moduladores do SNC; Dubey et. al, Lee et. al e Yasmeen et. al.<sup>(29,35,36)</sup> mostram com maior prevalência de ATB e os dois últimos autores também encontraram anticonvulsivantes como os segundos maiores prevalentes.

Em contrapartida Silves et. Al.<sup>(1)</sup> encontrou AINH como segundo maior causador de farmacodermias. Também Noblat<sup>(21)</sup> encontrou como principal desencadeante os antineoplásicos, seguidos dos antibióticos e diuréticos. No estudo de Grandó et. al.<sup>(37)</sup> 40,4% dos pacientes desenvolveram reações com o uso de anticonvulsivantes e 22,8% com uso de antibióticos, 10,5% de AINH e em 17,5% a droga não pode ser determinada. Pupo et. al.<sup>(33)</sup> encontrou RAM graves causadas por antibióticos, principalmente pelas penicilinas, pelos hipourecimiantes como o alopurinol e colchicina e os anticonvulsivantes principalmente a carbamazepina.

Conclui-se, portanto, que os principais agentes causadores de reações cutâneas ou adversas a medicamentos são os antibióticos, anti-inflamatórios e anticonvulsivantes, como encontrado na amostra analisada neste estudo.

Cruzando-se os medicamentos com as faixas etárias, encontramos 62,5% das reações pediátricas causadas por ATB; AINH e ATB são 50% das reações em adolescentes; 58,2% dos 20-30 anos; 35,1% dos 30 aos 60 e nesta última faixa etária acrescentam-se os ASNC com 32,4%. A partir dos 60 anos os medicamentos com maior incidência são os AH (28,5%) e ASNC e antibióticos, ambos com 21,4%. Não foram encontrados dados suficientes na literatura para realizar uma comparação com a população analisada.

Consideradas as classes que mais causaram reações, encontram-se os beta lactâmicos, AINH típicos, anticonvulsivantes e AINH atípicos.

A alergia aos beta-lactâmicos é a mais frequente alergia medicamentosa descrita na literatura analisada,

estando presente em torno de 30% de todas as reações, sendo que no presente estudo correspondeu a 17,2%. Essa frequência pode ser parcialmente explicada pela exposição prévia dos indivíduos a produtos que contêm penicilina, como alimentos provenientes de animais tratados e vacinas contendo antimicrobianos<sup>(38,39)</sup>.

Outra justificativa pode ser encontrada no uso cada vez mais corriqueiro dessas drogas no Brasil. Deve-se considerar, também, que nem sempre há corretas avaliações e indicações médicas para a prescrição de tais medicações. Muitas vezes, os pacientes as utilizam por conta própria, o que poderia contribuir para o desencadeamento de reações cutâneas medicamentosas<sup>(19)</sup>.

Em relação aos anticonvulsivantes, 10%–15% das pessoas tratadas com carbamazepina apresentam prurido benigno. Aproximadamente 3 pessoas em 1 milhão podem apresentar uma reação cutânea adversa, como dermatite esfoliativa, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson e necrose epidérmica tóxica pelo uso da carbamazepina. Uma das teorias explica que essas reações são classificadas como reações adversas não imunológicas, devido a deficiência de uma enzima ou proteína, causada por um defeito determinado geneticamente na habilidade pessoal de desintoxicação através do metabolismo da droga, o que deixa os indivíduos em maior contato a ela, propiciando uma reação adversa<sup>(40)</sup>.

Os AINH são um dos grupos de drogas mais comumente relacionados a reações cutâneas e gastrointestinais. É difícil estimar a sua prevalência, pois são drogas que não necessitam de receita para serem adquiridas. Alguns exemplos de reações são rash mobiliforme, angioedema e eritema nodoso. Os AINH podem causar pseudo-alegrias devido aos seus efeitos farmacológicos em 0,1 a 0,3%. Acredita-se que este mecanismo ocorra pela inibição da COX1, que favorece o aparecimento de reações alérgicas e um espectro de apresentações da anafilaxia. Em geral, os inibidores seletivos da COX2 são mais tolerados pelos pacientes e há raríssimos relatos de reações causadas por eles<sup>(41,42)</sup>.

A maior quantidade de anti-hipertensivos em idade avançada pode ser explicada pela polifarmácia e comorbidades associadas, podendo haver redução do metabolismo da droga, o que causa reações adversas.

Outra análise a ser feita da reação cutânea por CID. No presente estudo foram encontrados 34,1% de dermatites, seguido de eritemas (17%), erupção fixa (12%) e urticárias (10,2%), e em menor quantidade choque anafilático, pênfigo, alergias e afecções bolhosas. Considerando a descrição dos prontuários analisados, as farmacodermias ocupam 37%, seguido de síndrome de Stevens-Johnson (15%), lesões bolhosas (10%) e exantema (9%).

O estudo em que os resultados mais se assemelharam com o presente foi o de Dubey et. al.<sup>(35)</sup>, que observaram 33,3% de rash maculopapular, 15,5% de dermatite de contato, 13,3% de erupção medicamentosa fixa e 8,8% de eritema. Outro estudo semelhante

foi o de Caballero et. al.<sup>(43)</sup> que encontraram urticária 29,7%, exantema 23,4, eritema 23,3, SSJ 8,5, NET 8,5, dermatite 4,2.

Porém, em vários estudos o exantema maculopapular foi a apresentação mais comum, como no de Kauppinen<sup>(44)</sup> 45%, Fiszenson-Albala et al.<sup>(45)</sup> 56%, Lee et. al.<sup>(29)</sup> 46,3% e Grando et. al.<sup>(37)</sup> 52,3%. Silveiras et. al.<sup>(1)</sup> encontraram 41,9% de exantema, 25,6% de eritodermias, 23,3% de urticárias, 9,3% de eritemas e apenas 4,5% da amostra apresentando SSJ. Weissbluth et al.<sup>(46)</sup> observaram grande incidência de exantemas (42,3%), síndrome de Stevens-Johnson (2,4%) e síndrome de Lyell (1,2%). No estudo de Pudukadan-Thappa<sup>(51)</sup> as formas clínicas mais comuns de RCM foram: erupção fixa à droga (31,1%) e rash maculopapular (12,2%).

Devido a ausência de casos de exantema maculopapular na amostra deste estudo e a grande recorrência de tal reação em outros estudos (sendo a principal apresentação clínica da RAM), algumas justificativas foram levantadas. A principal delas é que o exantema pode ser a manifestação dermatológica inicial de diversas afecções semelhantes, como a rubéola, sarampo, mononucleose, escarlatina, entre outras. Por essa razão, levando-se em conta que o local de estudo (HUEC) é um hospital de referência em diversas áreas, pode-se concluir que os pacientes foram triados com quadros infecciosos ou inflamatórios, ignorando-se das reações adversas a medicamentos. Esse fato reforça a necessidade do profissional da saúde estar atento e fazer um levantamento das medicações em uso recente pelo paciente, para que se possam acrescentar às hipóteses diagnósticas as farmacodermias como causadoras de quadro de exantema maculopapular<sup>(19)</sup>.

Observando-se as formas severas encontradas no estudo, que corresponderam a 24 pacientes, 62,5% foram de SSJ, 25% de NET e apenas 12,5% de DRESS. No estudo de Grando et. al.<sup>(37)</sup> de Porto Alegre em 2014, encontrou-se 26 casos de DRESS (45,6%), 16 casos de NET (28%), 13 de SSJ (22,8%), semelhante aos dados encontrados por Lee et al.<sup>(29)</sup> sendo DRESS com 62,0%, NET com 24,1% e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) com 13,7%, o que diverge das conclusões obtidas neste estudo.

Na amostra aqui analisada foi registrada apenas a suspeita da reação, sem a confirmação laboratorial ou através de outros testes, o que pode se apresentar como uma das explicações para a menor quantidade de DRESS em relação aos outros estudos, já que é necessário apresentar hemograma com eosinofilia para confirmação. Além do que, para a diferenciação de SSJ e NET seria necessário um comprometimento cutâneo abaixo de 10% para ser SSJ e acima de 30% para ser NET, o que também não se constava nos prontuários analisados.

Relacionando, ainda, a faixa etária com o tipo clínico das erupções foi possível perceber que os eritemas atingiram todas as faixas etárias, porém, em pequena quantidade. As dermatites acometeram todas as

faixas em grande quantidade, com exceção dos idosos. As erupções fixas acometeram adultos de 30-60 anos. As outras reações não apresentaram padrões relevantes para esta pesquisa. Festa-Neto et al.<sup>(6)</sup> detectaram em seu estudo que o eritema multiforme, dermatites e as urticárias acometeram todas as faixas etárias. Neste caso o resultado foi sendo semelhante a amostra deste estudo.

Cruzando-se a variável sexo com a reação cutânea, as dermatites, pênfigos e erupção fixa verificou-se maior quantidade em homens, sendo que a dermatite teve o maior número de casos e 70% destes foram homens. Eritema e choque anafilático apresentaram a mesma quantidade em homens e mulheres. Urticária, alergia, afecções bolhosas e efeito adverso a medicamento foi mais prevalente em mulheres. O único estudo em que se encontrou tal relação foi o de Festa-Neto et al.<sup>(6)</sup>, que detectaram todas as suas reações com prevalência de mulheres. Um dado que chama a atenção no seu estudo são os eczemas (dermatites) que dos 31 casos, 26 foram de mulheres, representando 83,8%, sendo o oposto da apresentação do presente estudo.

Finalmente, relacionam-se as reações cutâneas com os medicamentos. Pode-se observar que os antibióticos, AINH e atuantes no SNC apresentaram as 3 RAM graves (NET, SSJ e SHD), além de diversidade de apresentação das reações cutâneas. Os outros medicamentos apresentaram somente reações cutâneas leves.

Silva e Roselino<sup>(5)</sup> relacionaram as RAM às reações de Gell e Coombs, sendo que a reação tipo I causaria como reação urticária, angioedema e anafilaxia, e seria relacionada a penicilinas, AINH e IECA. A reação tipo III, representada pelo eczema seria relacionada a penicilinas e sulfas. Por último os exantemas não classificados nas outras reações de Gell e Coombs, seriam causadas por penicilinas, sulfas, AINH e anticonvulsivantes. O estudo de Caballero et al.<sup>(43)</sup>, com farmacodermias em idade pediátrica por sua vez indica que, a carbamazepina foi capaz de causar eritrodermia, exantema, urticária, SSJ e NET; que os AINH foram relacionados a dermatites, exantema, urticária, eritrodermia e NET; e que os ATB foram relacionados a exantema, dermatites, eritema, urticária e SSJ. Esses resultados apresentados corroboram o encontrado na literatura, no sentido de como as reações a medicamentos podem se manifestar de formas diferentes, inclusive podendo induzir a RAM de alta complexidade.

## CONCLUSÃO

No presente estudo foram levantados 58 casos de reações adversas a medicamentos. Dentro dessa incidência, alguns dados devem ser ressaltados:

a) As RAM foram encontradas numa frequência de 0,92 a 6,74% dos prontuários por ano. O ano de 2009 obteve o maior número de RAM e também maior número de registros. 55,2% da amostra era do sexo masculino e 50% estava entre os 20 e 50 anos, sendo que a

faixa etária de maior incidência no estudo foi entre os 40-50 anos (20,6%).

b) As reações foram causadas por uma droga em 50% dos casos, 22,4% duas e 8,6 três drogas. Em primeiro lugar ficaram os antibióticos ( $\beta$  lactâmicos, sulfas e quinolonas) representando 24,6% da amostra, seguido dos atuantes no SNC (anticonvulsivantes, antidepressivos ansiolíticos e antipsicóticos) e anti-inflamatórios (AINH típicos e atípicos), e em menor quantidade os anti-hipertensivos (IECAs), antifúngicos e outros (antimaláricos, antieméticos, antirretrovirais, derivados da morfina e estatina). As classes medicamentosas que mais causaram reações foram os  $\beta$  lactâmicos (17,2%), seguido dos AINH típicos 12,3%, anticonvulsivantes (com destaque para a carbamazepina com 11,1%) e AINH atípicos 7,4%. Em 13,5% da amostra não foi possível reconhecer a droga desencadeante por falta de registros.

c) As reações encontradas de acordo com o CID foram dermatites (32,8%), eritemas (20%), afecções bolhosas (11,4%), erupção fixa (10%), alergias (5,7%), choque anafilático (5,7%), NET (4,2), urticária (4,2), efeito adverso a medicamento (2,8) e pênfigo (2,8). Não foram encontrados registros de internados com exantema e angioedema. Dentro dessas reações foram encontrados relatos de eritema (8,5), exantema (7,1), farmacodermias (41,4%), lesões bolhosas, rash como lesões cutâneas, anafilaxia e angioedema como lesões sistêmicas e Síndrome de Stevens-Johnson (12,8%), NET e Síndrome de DRESS (7,1) como RAM severas. Todos os medicamentos apresentaram pelo menos uma descrição da SSJ no prontuário e as farmacodermias de forma geral tiveram maior frequência de descrições. Os antibióticos tiveram a maior variedade de apresentações. Houve grande variedade de reações registradas, não necessariamente corroborando com o CID do internamento, o que indica a necessidade de melhor preenchimento dos prontuários.

d) Em idade pediátrica a classe medicamentosa mais comum foi de antibióticos, com CID de dermatites. Dos 10 aos 30 anos foram os antibióticos e os anti-inflamatórios, internados com dermatites e eritemas principalmente. Dos 30 aos 60 anos 35,1% foram desencadeados por ATB e AINH e 32,4% por ASNC, com descrições de dermatites, eritemas e erupção fixa medicamentosa. Nos idosos 28,5% foram causados por anti-hipertensivos, seguido por ATB e ASNC ambos com 21,4%. Ainda sobre os idosos, não foi constatado CID de dermatites, apenas eritemas, erupção fixa, lesões bolhosas, alergias e pênfigo. Entre as reações registradas houve variação de 40-76,9% nas reações cutâneas (eritemas, exantemas, farmacodermias, lesões bolhosas e rash), sendo que os medicamentos que mais causaram reações foram os ATB; nas reações sistêmicas (anafilaxia e angioedema), que variaram de 7-28%, os principais causadores foram os AINH; e as RAM graves (NET, SSJ e SHD) onde variaram de 13,3-40%, os principais causadores foram os ASNC. Todos os medicamentos

tiveram pelo menos um relato de SSJ. Cruzando o CID de internamento com a descrição no prontuário as dermatites, eritemas e afecções bolhosas tiveram grande variedade de descrições, assim não é possível identificar a droga causadora através da manifestação cutânea. Esta variedade de apresentações não necessariamente se classifica com o CID registrado, um exemplo disso é que não foram encontrados registros de internados por CID de angioedema e exantema, apesar de haver estas descrições porém classificados em outros CIDs.

No estudo foram encontradas dificuldades para a triagem dos prontuários, que se pode atribuir a classificação inadequada dos CIDs e do não preenchimento do prontuário eletrônico de forma completa. Pode-se concluir que esses dados estão subnotificados que e a frequência das farmacodermias deve ser superior a encontrada, se comparada a outros estudos. Por fim, o fato de se ter utilizado apenas prontuários de pacientes internados levou a exclusão de possíveis casos de reações adversas atendidos ambulatorialmente.

Kikuchi HMT, Suguimatsu LCF, Santos RV. Drug Hypersensitivity Reactions: Epidemiological Study in a Curitiba Reference Hospital. *Méd. Paraná, Curitiba*, 2018;76(2):56-72.

**ABSTRACT** - Objectives: Identify the epidemiological profile of adverse drug reactions (ADR). Methodology: Retrospective and quantitative epidemiological study of 58 patients' medical records treated from January 2006 to December 2015 about sex, age, involved drugs and the which adverse reactions. Results: ADRs occurred in the frequency around 0.92 to 6.74% of all reactions. There was a prevalence of 55.2% in males, also predominated if divided into age groups except those between 20-30 and 60-70 years and 50% between 20-50 years old. Dermatitis, erythema and rash were the main fixed, representing more than half the sample (51.1%). The most common drugs were antibiotics (ABX) 24.5% drugs that act on central nervous system (CNSA) 20.8% and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 19.7%. In 18 cases it was not possible to identify the triggering drug. Conclusion: ADRs occur on average 3.28% per year, and 55.2% male and 50% were between 20 and 50 years old. The main drugs were ABX, CNSA and NSAIDs.

**KEYWORDS** - Drug Eruptions, Adverse Drug Reactions, Drugs, Epidemiology, Hypersensitivity.

## REFERÊNCIAS

- Silvares MRC, Lavezzo M, Abbade JF, Abbade LPF, Gonçalves TM. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *An Bras Dermatol*. 2008;83(3):227-32.
- Azulay DaR, Azulay RD. Farmacodermias. In: *Dermatologia*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 550-62.
- World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. WHO [Internet]. 2002;1-52. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>
- Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998;351(9110):1200-1.
- Silva LM, Roselino AMF. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). *Med Ribeirão Preto*. 2003;36(2-4):460-71.
- Festa Neto C, Forlani LXR, Haddad ES, Souza PK de. Farmacodermia: aspectos epidemiológicos, tipos clínicos e agentes causais. *An bras dermatol*. 1990;65(3):125-8.
- Magalhaes SMS, Carvalho W da S. Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). In: Gomes MJVM, Reis AMM, editors. *Ciências Farmacéuticas Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 125-46.
- Terr AI. Anafilaxia e Urticária. In: *Imunologia Médica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 321-9.
- Limsuwan T, Demoly P. Acute Symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic Shock). *Med Clin North Am* [Internet]. 2010;94(4):691-710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2010.03.007>
- Louzada P, De Oliveira FR, Sarti W. Anafilaxia e reações anafilactoides. *Med Ribeirão Preto*. 2003;36(2-4):399-403.
- Minelli L, Marcondes Do Prado M. Dermite de contato. *Rev bras alerg imunopatol*. 2011;34(3):73-82.
- Lazzarini R, Duarte I, Braga JCT, Ligabue SL. Dermite alérgica de contato a medicamentos de uso tópico: uma análise descritiva. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009;84(1):30-4. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962009000100004&lng=pt&nr m=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000100004&lng=pt&nr m=iso&tlng=pt)
- Bernd LAG. Alergia a Medicamentos Allergic reactions to drugs. *Rev bras alerg imunopatol*. 2005;28(3):125-32.
- Criado PR, Ramos RDO, Fachini R, Criado J, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas - Aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte II \* S e v e re cutaneous adverse drug reactions - relevant aspects to diagnosis and treatment - Part II. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):587-601.
- Das Luna DM, De Carvalho AAT. Eritema multiforme - uma revisão. *Int J Dent*. 2008;7(1):63-8.
- Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar Â, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Anafilaxia induzida por fármacos: Registro nacional 2007-2010. *Rev Port Imunoalergologia*. 2012;20(2):93-107.
- Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). estudio retrospectivo de nueve casos. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015;143(5):577-83. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84936989749&partnerID=tZOtx3y1>
- Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs Associated With Bullous Pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1996;132(3):272-6.
- Santos FP, Quitério LM, Pinto VaB, Gomes LB. Artigo Original Farmacodermia : Identificação dos tipos , medicamentos envolvidos e classes farmacológicas que acometem pacientes internados na clínica dermatológica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*. 2015;6(2):12-7.
- Nagao-dias AT, Barros-nunes P, Coelho HLL, Solé D. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(4):259-66.
- Noblat ACB, Noblat LACB, Toledo LAK de, Santos PDM, Oliveira MGG de, Tanajura GM, et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2010;22(3):227-32. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864011704886>
- Fattinger K, Roos M, Vergeres P. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of int. medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(November):158-67.
- Souza TT de, Godoy RR, Rotta I, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Correr CJ. Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. *Rev Bras Ciências Farm*

- Básica e Apl. 2014;35(4):519–32.
24. Kishiyama JL, Tevrizian AT, Avila PC. Alergia a Farmacos. In: *Imunologia Medica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 343–8.
  25. Parslow TG. A resposta Imunologica. In: *Imunologia Medica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 54–60.
  26. Imboden JB, Seaman WE. Linfocitos T e Celulas Natural Killer. In: *Imunologia Medica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 113–26.
  27. Cicardi M, Aberer W, Banerji a, Bas M, Bernstein J a, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* [Internet]. 2014;69(5):602–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673465>
  28. Sushma M, Noel M V., Ritika MC, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital. *Pharmacoe-pidemiol Drug Saf*. 2005;14(8):567–70.
  29. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J*. 2010;50(10):767–73.
  30. Campos-Fernández MM, Ponce-De-León-Rosales S, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. *Rev Invest Clin*. 2005;57(6):770–4.
  31. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70(1):20–4.
  32. Christel BM. Reacciones adversas a medicamentos en Dermatología. *Rev Médica CLC*. 2011;13(3).
  33. Pupo NL, María Elena Tablada Robinet, Green AB, Portuondo ALJ, Vidal OLT. Principales aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con dermopatías por medicamentos. *J Chem Inf Model*. 2014;18(2):162.
  34. Ayala F, Fabbrocini G, Bartiromo F, Barberio E, Rescigno O, Di Simone L. Adverse drug reactions: dermatological experience. *G ital di Dermatol Venereol*. 2006;141:17–20.
  35. Dubey A, Prabhu S, Shankar P, Subish P, Prabhu M, Mishra P. Cutaneous adverse drug reactions to modern medicines and initial experiences from a spontaneous adverse drug reaction reporting program in a tertiary care teaching hospital of Western Nepal. *JPAD*. 2005;15:222–6.
  36. Yasmeen N, Sudershan V, Siddiqua S. Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care hospital. *Dermatology Pharm Lett*. 2011;3(6):210–7.
  37. GRANDO LR, SCHMITT AB, BAKOS RM. Severe reactions to drugs in the setting of general hospital. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):5758–62.
  38. GUZMAN MAM, SALINAS JL, TOCHE PP, AFANI AS. Alergia a  $\beta$ -lactamicos. *Rev Chil Infectol*. 2004;21(4):285–98.
  39. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Sole D. Allergic drug reactions. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(4):259–66.
  40. Kumar PNS, Thomas B, Kumar K, Kumar S. Stevens–Johnson syndrome–toxic epidermal necrolysis (SJS–TEN) overlap associated with carbamazepine use. *Indian J Psychiatry*. 2005;47(2):121–123.
  41. Dyll-Smith D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and their skin side effects. *DermNet NZ* [Internet]. *Dermnet*. 2014 [cited 2016 May 16]. Available from: <http://dermnetnz.org/reactions/nsaids.html>
  42. Kowalski M, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(=) and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66:818–829.
  43. CABALLERO ABA, RIVELE VB, GOROSTIAGA, G MENDOZA G. Farmacodermias en niños. *Pediatr (Asunción)*. 2004;31(2):112–6.
  44. Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. *Acta Derm Venereol Suppl*. 1972;68:1–89.
  45. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003;149:1018–22.
  46. Weissbluth M, Bakos L, Kuhl I, Zampese M. Farmacodermias num hospital geral de Porto Alegre. *An bras Dermatol*. 1984;59(4):165–8.