

GRUPO TÉCNICO DE TRABALHO DE FARMÁCIA CLÍNICA

INFORMATIVO TÉCNICO

FARMACODERMIAS

Farmacodermia é uma reação adversa a medicamentos (RAM) também conhecida como reação cutânea adversa a medicamentos (RCAM). São manifestações cutâneas indesejadas na estrutura ou função da pele, seus apêndices e mucosas (SOUZA; FERREIRA-NETO, 2019; CASTRO et al., 2020).

As RAM são relevante problema de saúde pública, pois contribuem para o aumento da morbimortalidade, gastos dos sistemas de saúde e prolongam o tempo da internação ou causam a hospitalização de pacientes. Portanto, uso seguro e racional dos medicamentos são importantes para manejo adequado e alcance de resultados terapêuticos eficazes. A identificação e notificação dessas reações são uma importante estratégia para a prevenção de problemas de saúde adicionais, e também ajudam na redução de reações adversas, sendo essenciais para a manutenção da qualidade de vida (KIKUCHI; SUGUIMATSU; SANTOS, 2018; SOUZA; FERREIRA-NETO, 2019).

As farmacodermias correspondem de 10% a 30% das RAM relatadas, com incidência estimada de 0,25% na população em geral. A estimativa é que afetam de 0,16% a 3,3% dos pacientes hospitalizados e 0,14% de não hospitalizados. Apesar de serem frequentes, é alta a possibilidade de não serem definidas etiologicamente, sendo a polifarmácia o principal fator associado à indefinição etiológica das farmacodermias (CASTRO et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2021).

Essas reações podem desencadear uma gama de efeitos sistêmicos e tegumentares e são classificadas em (KIKUCHI; SUGUIMATSU; SANTOS, 2018):

- Reações imunológicas (podem ser classificados em reações de hipersensibilidade de Gell e Coombs tipos I, II, III e IV e reações não classificadas) – possuem baixa morbidade e incidência, porém, algumas podem tem alto índice de mortalidade.

São as produzidas por efeitos de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e alteração da fórmula farmacológica;

- Reações não imunológicas – possuem alta incidência e morbidade, porém, baixa mortalidade. São as causadas por mecanismos de superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, interações medicamentosas, alterações no metabolismo, exacerbação de doenças preexistentes, idiosincrasias, intolerância, alterações de equilíbrio ecológico, fotossensibilidade (fototóxicos) e teratogenicidade.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

TABELA 1: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS FARMACODERMIAS DE MENOR GRAVIDADE

FARMACODERMIA	INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FIGURA	MORTALIDADE	PRINCIPAIS MEDICAMENTOS	TRATAMENTO obs.: suspender o uso do medicamento desencadeador da RCAM
Eritema Pigmentar Fixo	De semanas a meses	É característica a lesão em alvo típico, ou seja, lesão delimitada com uma vesícula ou bolha no centro, circundada por um halo edematoso e rodeada por vesículas menores	Figura 1	Geralmente ausente	Paracetamol, Anticonvulsivantes, Ácido Acetilsalicílico, AINES, Barbitúricos, Benzodiazepínicos, Betabloqueadores, Dipirona, Contraceptivos orais, Antibióticos, Antiparasitários e Fenolftaleína	Corticosteroides tópicos
Exantemas ou Rash Cutâneo	De 1 a 2 semanas	Reações do Tipo IV. Lesões cutâneas na forma de mácula, pápula, vesícula, bolhas, pústulas e petéquias (podem se misturar). Sinais generalizados e simétricos geralmente poupando palmas e plantas	Figura 2	Geralmente ausente	Antibióticos (Betalactâmicos, Sulfonamidas e Quinolonas), AINES, Alopurinol, IECA, Diuréticos tiazídicos e Anticonvulsivantes	Anti-histamínicos; Corticosteroides tópicos
Fotodermatoses	De horas a semanas	Lesão se assemelha a queimadura de sol, desta forma, as alterações ocorrem predominantemente nas	Figura 3	Geralmente ausente	Compostos psoralênicos, Clorpromazina, Antibióticos, Piroxicam, Amiodarona,	Corticosteroides tópicos ou sistêmicos e evitar exposição ao sol

		áreas da pele expostas à luz solar (fototoxicidade). Além disso, representa 8% das reações aos medicamentos (fotoalergia)			Diuréticos tiazídicos, Griseofulvina, Naproxeno, Flutamida	
Onicopatias		RAM que acometem as unhas. As manifestações são: mudança na velocidade de crescimento da unha, maior fragilidade, descoloração, hiperpigmentação, descolamento da unha com abscesso	Figura 4	Geralmente ausente	Retinoides, indinavir, agentes quimioterápicos anticâncer, nitrato de miconazol, ureia.	Dependerá da situação, podendo regredir com o fim do tratamento ou mesmo após algum tempo de uso dos medicamentos. Em alguns casos, pode ser necessário utilizar sabonetes antissépticos, esteroides tópicos ou antibióticos sistêmicos, em casos de infecção.
Prurido	De minuto a meses	Coceira intensa, sem lesões cutâneas	-	Geralmente ausente	Opiáceos, Ácido Acetilsalicílico, Contraceptivos orais, Niacina Sulfonamidas	Anti-histamínicos
Urticária e Angioedema	De minutos a semanas	Aparecimento de lesões elevadas ou pápulas, intensamente pruriginosa, vasodilatação de vasos da pele (urticária) e/ou do subcutâneo (angioedema)	Figura 5	Pode ocorrer anafilaxia em torno de 2,5% quando mediada por IgE (reação de Tipo I)	Antibióticos (Penicilinas, Estreptomicina, Cefalosporina, Tetraciclina, Anfotericina B, Nitrofurantoína, Sulfonamidas), Contrastes, Vitaminas, Barbitúricos e Anti-Inflamatórios não Esteroidais (AINES)	Anti-histamínicos; Corticosteroides oral

FONTE: (CRIADO; CRIADO, 2014; KIKUCHI; SUGUIMATSU; SANTOS, 2018; PANGRACIO et al., 2017)

TABELA 2: PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS FARMACODERMIAS DE MAIOR GRAVIDADE

FARMACODERMIA	INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FIGURA	MORTALIDADE	PRINCIPAIS MEDICAMENTOS	TRATAMENTO obs.: suspender o uso do medicamento desencadeador da RCAM
Dermatite esfoliativa ou Eritrodermia	De 1 a 4 semanas	Inicia com o prurido, eritema (rubor) difuso seguido de descamação lamelar (subaguda) ou furfurácea (crônica), envolvendo 90% ou mais da superfície corpórea. Linfadenopatia associado à sensação de queimação, perda hidroeletrolítica e alterações termorregulatórias, insuficiência cardíaca de alto débito, taquicardia, síndrome de escape capilar e infecção. Estes efeitos dependem da intensidade e do tempo de duração do processo	Figura 6	Geralmente ausente	Substâncias que contém o grupo para-amino do radical benzeno (Anilinas, Procaínas e Sulfas) e Antibióticos, AAS, Alopurinol, Anticonvulsivantes, Captopril, Lítio, Cetoconazol, Metrotrexato, IECA, Diltiazem, Cimetidina Vancomicina (Síndrome do homem vermelho)	Hospitalização, óleos e emolientes tópicos, corticosteroides, reposição hidroeletrolítica e suporte cardíaco caso necessário

<p>Eritema Multiforme (EM) ou Polimorfo</p>	<p>Semanas a meses</p>	<p>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 face, dorso de tórax e em extremidades que geralmente são desencadeados por quadros infecciosos e eventualmente por medicamentos. Pode ser dividida em dois grupos, o Eritema multiforme menor (EMm) as lesões afetam principalmente a pele e pouco as mucosas, sendo o seu curso afebril e com conservação do estado geral e o eritema multiforme maior (EMM) possui lesões cutâneas e mucosas mais extensas, ocorrendo</p>	<p>Figura 7</p>	<p>Geralmente ausente</p>	<p>Alopurinol, Anticonvulsivantes, AINES, Barbitúricos, IECA, Antibióticos e Diuréticos tiazídicos</p>	<p>Corticosteroides tópicos ou sistêmicos</p>
---	------------------------	--	-----------------	---------------------------	--	---

		alteração do estado geral e possibilidade de acometimento pulmonar, faríngeo e renal, podendo levar a morte.				
Necrose Epidérmica Tóxica (NET)	Dias a semanas	Há descamação aguda da epiderme, acomete geralmente 30% da superfície corporal. Os sintomas evoluem para febre, mal-estar, anorexia, faringite, cefaleia, queimação ocular, e o dorso e nádegas são as primeiras áreas a se destacarem. 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 repitelização	Figura 8	Entre 30% a 50% dos casos	Alopurinol, Anticonvulsivantes, AINES, Barbitúricos, IECA, Antibióticos, incluindo a Vancomicina) e Diuréticos tiazídicos	Hospitalização, reposição hidroeletrólítica, suspensão de drogas não essencial a vida, casos de infecção uso de antibióticos

		<p>ocorre depois de semanas, se houver maceração, infecção e pressão o tempo é maior. 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.</p>				
<p>Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas (SHD) ou Síndrome de DRESS</p>	<p>De 2 a 8 semanas</p>	<p>Reação severa com erupções polimorfas disseminadas e envolvimento sistêmico. Caracterizada por febre, rash, disfunção hepática, anormalidades hematológicas e linfadenopatia</p>	<p>Figura 9</p>	<p>Cerca de 10% e poder evoluir para SSJ ou NET. Principais causas de morte são: choque séptico</p>	<p>Anticonvulsivantes não aromáticos, como a Fenitoína, Carbamazepina e Fenobarbital, Bloqueadores de canais de cálcio, AINES, Antirretrovirais, Antibióticos, Alopurinol, Terbinafina</p>	<p>A RCAM pode continuar mesmo com a retirada da droga. Deve iniciar o uso de corticosteroides sistêmicos. Na piora do quadro clínico outras opções são a Imunoglobulina e Plasmaferese ou a combinação das duas</p>

				e falência hepática		
Síndrome de Stenvens-Johnson (SSJ)	Dias a semanas	<p>Reação Tipo II IgG: caracterizada pela presença de lesões semelhantes ao do EM, porém apresentam máculas purpúricas, frequentemente confluentes, com o sinal de Nikolsk positivo. O eritema acomete área > que 10% da superfície corpórea, em duas superfícies mucosas distintas junto a derme. Em aproximadamente 10 a 30% dos casos há febre, lesões do trato gastrointestinal e na árvore respiratória, alvos são atípicos (não possuem áreas delimitadas), bolhas amplamente distribuídas, pode</p>	Figura 10	Entre 1% a 5% dos casos	Alopurinol, Anticonvulsivantes, AINES, Barbitúricos, IECA, Antibióticos e Diuréticos tiazídicos, (mesmas da EM, mas com uma maior morbidade e prognóstico reservado)	Hospitalização, reposição hidroeletrólítica, suspensão de drogas não essencial a vida, casos de infecção uso de antibióticos. O uso de corticosteroides

		apresentar um centro necrótico com proeminência no tronco e face				
--	--	--	--	--	--	--

FONTE: (CRIADO; CRIADO, 2014; KIKUCHI; SUGUIMATSU; SANTOS, 2018; PANGRACIO et al., 2017)

FIGURA 1: Eritema Pigmentar Fixo.



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 2: Exantemas ou Rash Cutâneo.



MÁCULA



Mancha

PÁPULA



Lesão sólida e superficial < 1 cm

VESÍCULA



Pequena bolha com pus, soro e linfa <5mm

BOLHA



Bolha maior com pus, soro e linfa >5mm

PÚSTULAS



Elevação na pele contendo pus – evolução da bolha

PETÉQUIAS



Pontos vermelhos

Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 3: Fotodermatoses.



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 4: Onicopatias (Unha de Beau causado por Cisplatina).



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 5: Urticária e Angioedema.



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 6: Dermatite esfoliativa ou Eritrodermias.



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 7: Eritema Multiforme (EM) ou Polimorfo.



FONTE: TRAVASSOS et al., 2011.

FIGURA 8: Necrose Epidérmica Tóxica (NET).



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.

FIGURA 9: Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas (SHD) ou
Síndrome de DRESS.



FONTE: SOUSA; NASCIMENTO; BELFORT JUNIOR, 2016.

FIGURA 10: Síndrome de Stenvers-Johnson (SSJ)



Fonte: CRIADO; CRIADO, 2014.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CASTRO, C. F. et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs: a case series study. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saude** [Internet]., [S.L.], v. 11, n. 3, p. 471, 1 set. 2020. Revista Brasileira de Farmacia Hospitalar e Serviços de Saúde. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.30968/rbfhss.2020.113.0471>>. Acesso em: 13 dez. 2021.

CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F. J. *Reações Adversas as Drogas*, Editora Manole 2014.

KIKUCHI, H. M. T.; SUGUIMATSU, L. C. F.; SANTOS, R. V. Reações de Hipersensibilidade a Drogas: Estudo Epidemiológico em um Hospital de Referência de Curitiba. **Rev. Méd. Paraná**, Curitiba, v. 2, n. 76, p. 56-72, jul. 2018. Disponível em: https://www.amp.org.br/site/arquivos/revistasarquivos/revista-medica-do-parana-volume-76-n-2-julho-dezembro-2018_1539876548.pdf. Acesso em: 19 ago. 2021.

OLIVEIRA, F. B. et al. Factors associated with the etiological uncertainty of drug reactions: a cross-sectional study in southern Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 508-510, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2021.04.002>.

PANGRACIO, M. *et al.* **Farmacodermia na Sala de Urgência**. 2017. Publicada na Revista Qualidade HC. Disponível em: <https://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/182/182.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2021.

SOUZA, I. V.; FERREIRA-NETO, C. J. B. Informações Essenciais para Identificação, Avaliação e Manejo de Farmacodermias. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 219, 18 dez. 2019. Editora e Distribuidora Educacional. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.17921/1415-6938.2019v23n3p219-229>>. Acesso em: 13 dez. 2021.

SOUSA, J. M.; NASCIMENTO, H.; BELFORT JUNIOR, R. DRESS syndrome in ophthalmic patients. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, [S.L.], v. 79, n. 3, p. 192-194, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160055>.

TRAVASSOS, A. R. et al. A importância das provas epicutâneas de contacto no diagnóstico diferencial de reações a medicamentos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 86, n. 41, p. 21-23, ago. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962011000700004>.