

# BMJ Best Practice

## Reações cutâneas comuns a medicamento

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Mar 28, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	20
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
Novidades	31
<b>Acompanhamento</b>	<b>32</b>
Recomendações	32
Complicações	32
Prognóstico	32
<b>Diretrizes</b>	<b>33</b>
Diretrizes de diagnóstico	33
Diretrizes de tratamento	33
<b>Referências</b>	<b>34</b>
<b>Imagens</b>	<b>39</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>51</b>

## Resumo

- ◇ Definida como reação a um medicamento que afeta a estrutura ou a função da pele, seus apêndices ou as membranas mucosas.
- ◇ Reações cutâneas adversas comuns causadas por medicamentos sistêmicos incluem: exantemas maculopapulares, urticária e angioedema; o espectro de lesões cutâneas que inclui erupções medicamentosas fixas, eritema multiforme, DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Juntas, elas respondem pela maior parte das manifestações cutâneas provocadas por medicamentos.
- ◇ Qualquer medicamento pode causar uma reação previsível ou imprevisível; os mais comuns incluem antibióticos betalactâmicos, relaxantes musculares usados em anestesia, sulfonamidas e medicamentos estruturalmente relacionados, meios de contraste e gelatinas.
- ◇ Uma história de reações alérgicas prévias a medicamentos deve ser sempre obtida antes da prescrição.
- ◇ Testes cutâneos (testes de punção, intradérmicos, de contato) podem ocasionalmente ser úteis no diagnóstico de reações alérgicas retrospectivamente, especialmente a dermatite de contato.
- ◇ Após reações anafiláticas, a atividade da triptase sérica pode ajudar no diagnóstico.

## Definição

Reações cutâneas a medicamentos são comuns.[1] São reações adversas ao medicamento (RAMs) que geram uma ampla gama de manifestações cutâneas. Uma RAM pode ser definida como uma manifestação clínica indesejada resultante da administração de um medicamento específico. Outra definição é: uma reação significativamente nociva ou desagradável resultante de uma intervenção relacionada ao uso de um produto medicinal.[2] Uma RAM pode ser imunológica (ou seja, alergia ao medicamento) ou não imunológica (ou seja, intolerância ao medicamento). Estima-se que as alergias a medicamento sejam responsáveis por <10% de todas as reações adversas a medicamentos, sendo a intolerância a medicamento a responsável pelos restantes 90%.[3] [4]

As reações adversas geralmente evitam o risco da administração do medicamento no futuro, e garantem a prevenção, o tratamento específico, a alteração do regime de posologia ou a descontinuação do produto. Elas variam de erupções irritativas comuns a doenças raras induzidas por medicamentos e que representam risco de vida.

Uma reação adversa grave é uma ocorrência clínica indesejável que, com qualquer dose: leve a óbito; gere risco de vida; exija ou prolongue internação hospitalar; exija intervenção clínica ou cirúrgica para evitar deficiência permanente de alguma função corporal ou dano permanente a alguma estrutura corporal; seja uma anomalia congênita; ou seja um evento clínico considerado grave caso não responda a pronto tratamento.

As erupções cutâneas mais comuns causadas por medicamentos apresentam-se tipicamente como prurido, erupções maculopapulares, urticária, angioedema, reações fototóxicas e fotoalérgicas, reações fixas a medicamentos, lesões vesiculobolhosas ou dermatite esfoliativa. Essas manifestações assemelham-se clinicamente a uma resposta alérgica e são consideradas reações de hipersensibilidade medicamentosa (RHMs).[5]

As reações a medicamentos podem estar limitadas apenas à pele ou ser parte de uma reação sistêmica. Exemplos de reações sistêmicas incluem: necrólise epidérmica tóxica; DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), que consiste em febre, erupção cutânea e envolvimento de múltiplos órgãos; e pustulose exantematosa generalizada aguda (caracterizada por febre e erupção aguda de pústulas não foliculares sobrejacentes à pele eritrodérmica) - apesar de grave, esta reação geralmente não ameaça a vida e a recuperação é rápida.

## Epidemiologia

Nos EUA, entre 15,438 pacientes hospitalizados consecutivos, 347 apresentaram 358 reações cutâneas, um índice de reação global de 2.2%.[24] Cada um recebeu uma média de 8 medicamentos diferentes. As erupções cutâneas foram atribuídas a 51 medicamentos e 75% das reações cutâneas alérgicas foram atribuídas a antibióticos, hemoderivados e mucolíticos inalatórios. As maiores taxas foram resultantes do uso de amoxicilina (51 reações a cada 1000 pacientes expostos), sulfametoxazol/trimetoprima (cotrimoxazol; 34 reações a cada 1000 pacientes expostos), ampicilina (33 reações a cada 1000 pacientes expostos) e cefalosporina (13 reações a cada 1000 pacientes expostos). Em um estudo finlandês, aproximadamente 30% das reações adversas relatadas a medicamentos sistêmicos envolviam a pele.[25] Destas, quase 46% são exantemas maculopapulares, 23% são urticária, 10% são erupções fixas e 5% são eritemas multiformes. No México, 35 (prevalência de 0.7%) reações cutâneas adversas aos medicamentos foram

observadas nos 4785 pacientes que receberam alta.[26] Os medicamentos mais associados às reações cutâneas adversas a medicamentos foram a amoxicilina/ácido clavulânico, a anfotericina B e o metamizol. As dermatoses mais comuns observadas foram erupção cutânea morbiliforme (51.2%), urticária (12.2%) e eritema multiforme (4.9%). Seis dos 35 casos identificados ocorreram em pacientes internados em decorrência de uma grave reação ao medicamento (1.3/1000 pacientes); 1 foi a óbito devido a complicações diretamente relacionadas às reações cutâneas adversas a medicamentos, representando uma mortalidade de 16.6% entre os internados por reações cutâneas adversas a medicamentos e 0.02% entre a mortalidade global.

Em crianças, as reações cutâneas aos medicamentos são as reações adversas a medicamentos (RAMs) mais prevalentes em pacientes hospitalizados, com uma taxa estimada de 2% a 3%. Em um estudo com 326 crianças com RAM cutânea, a L-asparaginase (n=56, 16%), amoxicilina (n=29, 8.3%), sulfametoxazol/trimetoprima (n=25, 7.2%), carbamazepina (n=17, 4.9%) e lamotrigina (n=13, 3.7%) responderam por 40% de todos os medicamentos suspeitos.[27]

Os índices de reações específicas a determinados medicamentos são de difícil avaliação, pois muitas delas só são relatadas informalmente.[28] As reações alérgicas a antibióticos betalactâmicos ocorrem em aproximadamente 3% das pessoas expostas; das que desenvolvem uma reação alérgica de classe I à penicilina, uma grande proporção apresenta reação cruzada a uma cefalosporina; as que desenvolvem reações de classe III apresentam baixo risco de reação cruzada.

Os riscos de dermatite de contato com medicamentos tópicos não são bem descritos, pois a maioria dos casos é relatada de forma anedótica. O risco de dermatite de contato com corticosteroides tópicos pode ser elevado e chegar a 6%.[29]

## Etiologia

Qualquer medicamento pode causar efeito cutâneo adverso. As reações cutâneas adversas não são associadas de maneira patognomônica a medicamentos específicos, e nenhuma reação é específica para as lesões provocadas por medicamentos. Na maioria dos casos, nenhuma característica específica distingue os pacientes com aumento do risco de reações cutâneas adversas. No entanto, alguns fatores de suscetibilidade bem descritos, incluindo a associação entre infecção por vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV) e sensibilidade a ampicilina/amoxicilina, infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e polimorfismos específicos do antígeno leucocitário humano (HLA), são bem reconhecidos.[30]

## Fisiopatologia

É impossível identificar um medicamento desencadeante, com base somente na histopatologia ou nas aparências clínicas. As formas de lesões cutâneas induzidas por medicamento geralmente não podem ser diferenciadas das formas não provocadas por medicamento. No entanto, uma eosinofilia sérica periférica e uma infiltração de tecido de leucócitos polimorfonucleares eosinofílicos podem sugerir uma lesão provocada por medicamento.

Na maioria dos padrões de reações a medicamentos, a patogênese é desconhecida. Os mecanismos imunes clássicos não parecem ser responsáveis pela maioria das reações adversas a medicamentos. No entanto, o rápido reaparecimento de muitas reações na reexposição sugere fortemente uma memória imunológica.

As alterações histológicas em certas erupções liquenoides e erupções de medicamentos fixos não são patognomônicas, mas são suficientemente características para serem importantes para o diagnóstico diferencial. Nas erupções liquenoides, a presença de paraceratose focal, interrupção focal da camada granular e corpos citoides nas camadas cornificadas e granulares sugerem uma causa medicamentosa.[31] Na fase tardia das erupções fixas, há um aumento da melanina na epiderme e dentro dos melanóforos na derme.

## Classificação

### Classificação farmacológica de Rawlins e Thompson

A classificação tradicional das reações adversas a medicamentos (RAMs) divide-as em 2 subtipos principais: reações do tipo A, que são dose-dependentes e previsíveis, e do tipo B, que não o são.[6] A maioria das RAMs é de reações previsíveis (tipo A). As reações imprevisíveis (tipo B) incluem reações de hipersensibilidade medicamentosa (RHMs). As RAMs previsíveis geralmente são relacionadas à dose e uma função das ações farmacológicas conhecidas do medicamento. As reações imprevisíveis são independentes da dose e não estão relacionadas à ação farmacológica do medicamento. Elas podem se basear em variação farmacogenética ou em desintoxicação ou clearance de medicamento ou metabólito.[7] No entanto, esta classificação provavelmente se tornará obsoleta pois é cada vez mais reconhecido que fatores genéticos como alelos HLA podem prever reações de hipersensibilidade, como aquelas observadas com abacavir em pacientes portadores de HLA-B\*5701.[8]

A classificação tradicional de reações adversas ao medicamento (ainda se aplica na maioria dos cenários):[9]

#### Imprevisíveis

- Não imunológicas
  - Idiossincrasia
  - Intolerância
- Imunológica
  - Reações a medicamentos dependentes da imunoglobulina E (IgE)
  - Reações a medicamentos dependentes de imunocomplexo
  - Reações citotóxicas induzidas por medicamentos
  - Reações mediadas por células.

#### Previsíveis

- Não imunológicas
  - Acúmulo
  - Toxicidade tardia
  - Interações de medicamentos
  - Dano a cromossomos
  - Exacerbação da doença
  - Efeitos facultativos



- Alterações metabólicas
- Ativação das vias efectoras
- Superdosagem
- Efeitos colaterais
- Teratogenicidade.

## Classificação de Gell e Coombs das reações imunológicas[10]

Delineia 4 tipos de reação imunológica:

- Tipo I: reações agudas mediadas por IgE que causam degranulação de mastócitos (por exemplo, urticária, angioedema e reações anafiláticas)
- Tipo II: reações citotóxicas, decorrentes de interações antígeno-anticorpo que resultam em produção local de anafilotoxina (C5a), recrutamento de leucócitos polimorfonucleares e lesão de tecidos devida à liberação de enzimas hidrolíticas dos neutrófilos (por exemplo, vasculite, púrpura trombocitopênica)
- Tipo III: reações imunocomplexas tardias, nas quais complexos antígeno-anticorpos são formados na circulação e depositados nos tecidos (por exemplo, exantemas maculopapulares, nefrite intersticial)
- Tipo IV: reações mediadas por células ou tardias de hipersensibilidade, nas quais os linfócitos T são sensibilizados por um complexo antigênico hapteno-proteína, resultando em inflamação (por exemplo, dermatite de contato).

## Nomenclatura de alergia

As reações a medicamentos são classificadas em imunológicas (alérgicas ou de hipersensibilidade) ou não imunológicas (não alérgicas). Quando tiverem sido demonstrados mecanismos imunológicos, mediados quer por células, quer por anticorpos, as reações deverão ser denominadas alergia a medicamento.[11]

As reações alérgicas são classificadas em mediadas por IgE e não mediadas por IgE.

## Tipos de reação cutânea adversa a medicamentos sistêmicos

- Reações cutâneas adversas causadas por medicamentos sistêmicos incluem exantemas maculopapulares, urticária e angioedema. O espectro de lesões cutâneas inclui erupções medicamentosas fixas, eritema multiforme, DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Juntas, elas respondem pela maior parte das manifestações cutâneas provocadas por medicamentos.
- As reações não alérgicas incluem erupções acneiformes; alopecia; erupções bolhosas – pênfigo e penfigoide; reações de fotossensibilidade e fototoxicidade; púrpura decorrente de causas variadas; erupções pustulares (por exemplo, pustulose exantematosa generalizada aguda); síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda); e diferentes formas de vasculite. A dermatite de contato é comum após o uso de medicamentos e cosméticos tópicos.

## Prevenção primária

A prevenção de lesões cutâneas provocadas por medicamentos é feita evitando-se o medicamento. É importante obter uma história da alergia a medicamentos antes da prescrição.

## Rastreamento

Em alguns casos, o rastreamento de variantes farmacogenéticas pode prever um aumento do risco. Os pacientes com essas variantes pode evitar o medicamento. Isso foi bem-demonstrado para a associação entre o polimorfismo HLA-B\*5701 e o risco de reações de hipersensibilidade provocadas por abacavir. Indivíduos da etnia chinesa Han com polimorfismo do HLA-B\*1502 têm aumento do risco de reações de hipersensibilidade provocadas por carbamazepina; aqueles com polimorfismo do HLA-B\*5801 têm risco aumentado de reações de hipersensibilidade cutânea provocada por alopurinol.<sup>[33]</sup>

## Prevenção secundária

Todas as reações adversas ao medicamento precisam ser anotadas meticulosamente e o paciente devidamente informado. Os pacientes que tiveram reação anafilática grave aguda devem receber uma caneta injetora de adrenalina e ser ensinados a usá-la corretamente. Garanta que as informações sobre status de alergia medicamentosa (data da reação; nome do medicamento [químico e genérico]; via de administração; intervalo de tempo entre a primeira dose e o evento; e natureza e gravidade dos sintomas) esteja atualizado e incluído nas cartas de alta hospitalar e registros médicos. Pacientes também devem ser instruídos a usar uma pulseira de alerta médico.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 73 anos com osteomielite por *Staphylococcus aureus* foi tratada com vancomicina intravenosa; após 20 dias de tratamento, ela desenvolveu exantema maculopapular generalizado com prurido intenso, mal-estar e febre.[12] A bioquímica sérica revelou transaminite. A vancomicina foi suspensa, e foi prescrita prednisolona. O quadro melhorou e a condição remitiu em 12 dias.

### Outras apresentações

Há uma ampla variedade de quadros clínicos decorrentes de reações adversas a medicamentos (reações não alérgicas), como, por exemplo: descoloração marrom das unhas, afetando especialmente os polegares, causada por um ciclo de 15 dias de doxiciclina;[13] descoloração cinza-azulada da face e de outras áreas expostas, causada por amiodarona administrada por 3 anos, embora áreas protegidas (a testa coberta por um chapéu de abas grandes e a pele sob o relógio de pulso) não tenham sido afetadas.[14]

Relatou-se alta incidência de erupções cutâneas em pacientes com câncer que estavam tomando inibidores da tirosina quinase, tais como erlotinibe,[15] nilotinibe[16] e vandetanibe,[17] e particularmente um aumento do risco de reação cutânea mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar) em pacientes que estavam tomando inibidores de receptores do fator de crescimento endotelial vascular, como sorafenibe, sunitinibe, pazopanibe e axitinibe.[18] [19] O risco de rash também é alto em pacientes com câncer de mama metastático positivo para HER2 tomando pertuzumabe, antagonista do receptor HER2/neu, assim como ipilimumabe, usado contra melanoma.[20] [21] A psoríase, de novo ou agravada, pode ocorrer paradoxalmente com betabloqueadores e inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa).[22] Erupções cutâneas semelhantes à acne foram relatadas em pacientes que receberam antagonistas do receptor do fator de crescimento epidérmico, como o cetuximabe.[23]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Na maioria dos casos, não existe método definitivo para fazer um diagnóstico de uma reação adversa relacionada a medicamentos. Em alguns casos, a probabilidade de o medicamento ter causado um desfecho clínico pode ser avaliada levando-se em conta determinadas características do medicamento em relação à reação adversa. Elas incluem fatores como dose, tempo e suscetibilidade. Na maior parte das vezes combinam-se 5 critérios: teste de desafio, retirada, reintrodução, descrição prévia na literatura médica e consideração de outras causas possíveis. Caso viáveis, tais critérios ajudarão a esclarecer a relação entre a reação e um medicamento específico. Persistindo a dúvida, mais exames ajudarão a evidenciar a presença de reação provocada por medicamento, bem como sua causa.

A idade não é uma característica útil, já que as lesões cutâneas provocadas por medicamentos podem ocorrer em qualquer idade.

O primeiro passo na avaliação da reação a medicamentos é diagnosticar a erupção cutânea pelo padrão clínico. Ao determinar se a atual erupção do paciente pode estar relacionada a um medicamento específico,

a associação aumenta quando o uso e a frequência desse padrão de reação com o medicamento tiver sido determinado.

## Características dos tipos de reações

As reações anafiláticas, mediadas ou não por imunoglobulina E (IgE), apresentam-se com uma ampla gama de sinais e sintomas, dependendo da intensidade da reação. Elas incluem rinite e conjuntivite; urticária e prurido; angioedema e edema de laringe; asma e edema pulmonar; náusea, vômito e dor abdominal; sensação de desmaio, tonturas e uma sensação de morte iminente; taquicardia e hipotensão (choque anafilático).

O eritema multiforme apresenta-se com uma ampla variação de lesões polimórficas, frequentemente dolorosas, eritematosas e maculopapulares bem disseminadas; as chamadas lesões em alvo são típicas; menos de 10% do corpo é afetado. A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica, consideradas por alguns como formas graves de eritema multiforme, envolvem, respectivamente, até 10% e mais de 30% da área de superfície corporal. Na SSJ, vesículas e bolhas grandes podem ocorrer nas membranas mucosas dos olhos e da boca. Na necrólise epidérmica tóxica, há descamação disseminada. No entanto, alguns consideram o eritema multiforme como uma condição separada e distinguem o eritema multiforme menor e maior da SSJ/necrólise epidérmica tóxica.

Na DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos, também chamada síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), há exantema maculopapular, febre acima de 38 °C (100 °F), testes da função hepática anormais ou evidência de envolvimento de outros órgãos, linfadenopatia em pelo menos 2 locais e anormalidades no hemograma (linfocitopenia ou linfocitose, eosinofilia ou trombocitopenia).<sup>[34]</sup>

A pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) é caracterizada por febre e pústulas estéreis pequenas disseminadas, com grandes áreas de eritema edematoso.<sup>[35]</sup>

As erupções medicamentosas fixas têm apresentação variável. Na maioria das vezes, há uma placa avermelhada ou arroxeadada ligeiramente elevada, de tamanho variável, pruriginosa, redonda ou oval, com bordas nítidas. Geralmente há uma única lesão, mas podem ocorrer múltiplas lesões; a reação generalizada é rara e pode incluir vesículas e bolhas. Lábios, mãos, genitália e, ocasionalmente, a mucosa oral são as partes mais afetadas.<sup>[36]</sup>

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Identificação da lesão

As reações adversas a medicamentos podem causar qualquer tipo de lesão cutânea. Reações cutâneas adversas comuns causadas por medicamentos sistêmicos incluem exantemas maculopapulares, urticária e angioedema; o espectro de lesões cutâneas que inclui eritema multiforme (EM), SSJ e necrólise epidérmica tóxica; e erupção medicamentosa fixa. O EM pode ser descrito como anéis eritematosos anulares com uma zona eritematosa externa e uma bolha central, com uma área de pele de tom normal entre elas. A SSJ é geralmente considerada um espectro de doença com necrólise epidérmica tóxica (mais grave). A síndrome de Stevens-Johnson é caracterizada por lesões maculares graves (em alvo

atípicas) que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação; <10% da área total da superfície corporal é afetada, e a síndrome de Stevens-Johnson pode se apresentar com envolvimento apenas da mucosa (por exemplo, nas membranas conjuntivas e mucosas da boca). A necrólise epidérmica tóxica é também caracterizada por lesões maculares (em alvo atípicas) graves que coalescem, resultando em bolhas epidérmicas, necrose e descamação, mas >30% da área total de superfície corporal é afetada.

As reações menos comuns incluem erupções acneiformes; alopecia; erupções bolhosas – pênfigo e penfigoide; reações de fotossensibilidade e fototoxicidade; púrpura decorrente de causas variadas; erupções pustulares (por exemplo, pustulose exantematosa generalizada aguda); síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica febril aguda); e diferentes formas de vasculite. A dermatite de contato surge após o uso de medicamentos e cosméticos tópicos.

A DRESS, que é rara, é uma doença sistêmica que pode ocorrer após a exposição a diferentes medicamentos, incluindo anticonvulsivantes e sulfonamidas; geralmente, ocorre de 1 a 8 semanas após a exposição e consiste em febre, erupção cutânea e envolvimento de múltiplos órgãos. Ela pode ser uma das doenças possíveis dentro de um determinado espectro de distúrbios alérgicos, como síndrome da hipersensibilidade provocada por medicamentos, síndrome da sulfonamida e síndrome da hipersensibilidade a anticonvulsivantes. Ela tem sido associada à infecção por herpes-vírus humano 6.[37]

Prurido e dor, embora sejam sintomas de uma reação adversa a medicamento, são indistinguíveis dos sintomas que ocorrem em lesões não provocadas por medicamentos.

[Fig-5]

[Fig-6]

[Fig-7]

[Fig-8]

[Fig-9]

[Fig-4]

[Fig-1]

[Fig-10]

[Fig-11]

## Curso temporal

Para iniciação ("priming"), as reações de hipersensibilidade ao medicamento requerem 5 a 7 dias de exposição. Frequentemente, reações de hipersensibilidade surgem posteriormente (por exemplo, DRESS geralmente surge após 3 a 4 semanas de terapia). Após sensibilização, em exposição subsequente, as reações de hipersensibilidade podem ocorrer muito rapidamente (minutos) para reações alérgicas mediadas por IgE e em horas para reações de hipersensibilidade mediadas por célula T. No entanto, o tempo de exposição é fundamental para o estabelecimento de causalidade. Reações de hipersensibilidade não imunes surgem com um curso temporal bem variável, e somente algumas reações ocorrem bastante tempo depois: por exemplo, as erupções liquenoides, que podem demorar meses ou anos para se manifestarem.[38]

## História

Em todos os casos, deve ser coletada uma história completa de medicamentos, incluindo suplementos alimentares e medicamentos alternativos. A exposição a um medicamento poucos minutos ou horas antes (reações alérgicas agudas) ou até 2 semanas antes deve sugerir a possibilidade de lesão provocada por medicamento. Qualquer medicamento pode causar reação alérgica; os mais comuns são os antibióticos betalactâmicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não seletivos, relaxantes musculares usados em anestesia, sulfonamidas e medicamentos relacionados, meio de contraste e gelatinas (substitutos de plasma). Uma reação semelhante prévia reforça a probabilidade de associação a um medicamento específico.

As reações de hipersusceptibilidade são relacionadas a doses abaixo da faixa terapêutica comum; elas não são relacionadas a doses dentro dessa faixa. Reações colaterais podem ocorrer em doses dentro da faixa terapêutica, e a gravidade da reação varia de acordo com a dose; reduzir a dose (isto é, retirada parcial) pode resultar no desaparecimento da reação adversa. Reações tóxicas podem ocorrer em doses acima da faixa terapêutica; reduzir a dose (isto é, retirada parcial) pode resultar no desaparecimento da reação adversa. A ausência de reação relacionada à dose na faixa terapêutica de doses sugere reação por hipersusceptibilidade ou uma causa não relacionada a um medicamento.[39]

## Fatores de suscetibilidade

Se o paciente tiver um fator conhecido de suscetibilidade para uma associação entre o medicamento suspeito e o evento adverso, uma associação causal será mais provável.

Pacientes com a seguinte história podem apresentar maior índice de reações a determinados medicamentos:

- Infecções por citomegalovírus (CMV) ou vírus Epstein-Barr (EBV) aumentam o risco de erupção cutânea após administração de ampicilina e amoxicilina.
- A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) aumenta o risco de reações de hipersensibilidade a sulfonamidas e compostos estruturalmente relacionados.
- Polimorfismos específicos do antígeno leucocitário humano (HLA) aumentam o risco de reações provocadas por abacavir, carbamazepina e alopurinol.
- As reações adversas à injeção de Shuanghuanglian da medicina chinesa são mais prováveis em indivíduos com reações prévias a penicilinas ou sulfonamidas.[40]

## Retirada e reintrodução

O desaparecimento da lesão após a suspensão de um medicamento suspeito aumenta a probabilidade de uma associação causal; o fracasso na remissão após a suspensão depõe contra o diagnóstico. No entanto, lesões cutâneas não provocadas por medicamento podem remitir coincidentemente após a supressão de um medicamento, e lesões provocadas por medicamento podem persistir apesar da retirada do medicamento.

A recorrência da lesão após a reintrodução, se viável, sugere fortemente uma lesão provocada por medicamento.

Em casos de erupção medicamentosa fixa, a lesão reaparecerá no mesmo local e na mesma forma. No entanto, a reintrodução sistêmica não é recomendada após reações alérgicas. Em alguns casos, a reintrodução pode ser controlada por placebo: por exemplo, a dermatite de contato fotoalérgica pode ser

reproduzida aplicando o medicamento suspeito na pele, de um lado do corpo, e um placebo, do outro, e expondo as duas áreas à luz.

## Confirmação de reação adversa provocada por medicamento

Em alguns casos, as características histológicas da lesão podem sugerir uma causa relacionada a um medicamento. A infiltração de leucócitos polimorfonucleares eosinofílicos pode sugerir uma lesão provocada por medicamento.

Os seguintes exames são indicados para confirmar doenças específicas.

- A concentração de triptase sérica é aumentada durante as primeiras horas após uma reação anafilática.
- Medições de C4 devem ser tomadas durante um ataque de angioedema isolado (sem urticária). Se os níveis de C4 forem baixos, devem ser medidos os níveis de C1 esterase. Ocasionalmente, a função da C1 esterase precisa ser medida se a enzima não estiver baixa, mas inativa.
- O hemograma completo é geralmente normal em casos de lúpus provocado por medicamento, em contraste com achados anormais no lúpus eritematoso sistêmico (LES). No lúpus induzido por medicamentos, são encontrados anticorpos anti-histona.

Testes in vitro, como IgE específica a medicamento, teste de ativação de basófilos, ensaio de proliferação linfocítica (EPL) e ensaio de immunospot ligado a enzimas (teste ELISPOT) podem ser úteis, particularmente no caso de testes cutâneos negativos ou reações graves que ameaçam a vida (por exemplo, reações anafiláticas a antibióticos betalactâmicos).<sup>[41] [42]</sup> No entanto, atualmente, esses testes são, em grande parte, ferramentas de pesquisa e devem ser interpretados apenas em conjunto com a história do paciente e achados clínicos; deve-se consultar um especialista.

## Outras causas identificáveis

A identificação de outra causa pode permitir descartar a causa provocada por medicamento.

## Escore de Naranjo

Algumas características diagnósticas de reações cutâneas comuns a medicamentos foram resumidas em um escore denominado Naranjo.<sup>[43]</sup>

As seguintes classificações oferecem a probabilidade de reação adversa:

- $\geq 9$  = definitiva
- 5 a 8 = provável
- 1 a 4 = possível
- 0 = duvidosa.

	Sim	Não	Não sei
1. Relatos conclusivos prévios de associação entre medicamento e efeito	+1	0	0
2. O evento adverso ocorreu após a administração do medicamento	+2	-1	0
3. Melhora após a supressão ou a administração de um antagonista específico	+1	0	0
4. Ocorreu novamente quando o medicamento foi novamente administrado	+2	-1	0
5. Há possíveis causas alternativas	-1	+2	0
6. Ocorreu quando um placebo foi administrado	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado no sangue em uma concentração tóxica	+1	0	0
8. A reação foi mais/menos grave em uma dose maior/menor	+1	0	0
9. O paciente teve reação semelhante com o mesmo medicamento ou com um medicamento similar	+1	0	0
10. Evidência objetiva que confirma que o medicamento foi a causa	+1	0	0

#### Escores de Naranjo

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245

## Diretrizes Bradford Hill

Austin Bradford Hill delineou algumas características diagnósticas de reações cutâneas comuns aos medicamentos como diretrizes para a sugestão de causa e efeito.<sup>[44]</sup> Essas diretrizes foram adaptadas e renomeadas da seguinte forma:<sup>[45]</sup>

#### Evidência direta

1. Tamanho ou efeito não atribuível a confusão plausível
2. Proximidade temporal e/ou espacial apropriada (a causa precede o efeito e o efeito ocorre após um intervalo plausível; a causa ocorre no mesmo local da intervenção)
3. Responsividade e reversibilidade da dose.

#### Evidência mecanística

- Evidência de um mecanismo de ação (biológico, químico, mecânico)
- Coerência (com o conhecimento científico atual).

#### Evidência paralela

- Replicabilidade (isto é, reintrodução)
- Similaridade (a reações prévias).

Esse sistema poderá ser usado para ajudar médicos decidirem se a causalidade é provável em uma caso individual; quanto mais critérios forem atendidos, mais provável será a associação.

## Fatores de risco

### Fortes

## infecções por vírus

- Aumento do risco de erupção cutânea provocada pela ampicilina e pela amoxicilina em pacientes com determinadas infecções virais (citomegalovírus [CMV] e vírus Epstein-Barr [EBV]).

## Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Aumento do risco de DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), por exemplo, a sulfonamidas e compostos relacionados.

## polimorfismo HLA-B\*5701

- Confere um aumento do risco de reações cutâneas de hipersensibilidade provocadas pelo abacavir. Esse polimorfismo tem valor preditivo negativo de aproximadamente 100%,<sup>[32]</sup> e o rastreamento reduz o risco de aproximadamente 10% para quase zero.

## polimorfismo HLA-B\*1502

- Indivíduos da etnia chinesa Han com esse polimorfismo apresentam aumento do risco de reações cutâneas de hipersensibilidade provocadas pela carbamazepina.<sup>[33]</sup>

## polimorfismo HLA-B\*5801

- Indivíduos da etnia chinesa Han com esse polimorfismo apresentam aumento do risco de reações cutâneas de hipersensibilidade provocadas pelo alopurinol.<sup>[33]</sup>

## Fracos

### sexo feminino

- As mulheres têm probabilidade ligeiramente maior de apresentar reação adversa a medicamentos.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Qualquer pessoa pode desenvolver uma reação cutânea adversa a um medicamento; os principais fatores de risco a determinados medicamentos ou reações incluem história de angioedema hereditário (reações alérgicas do tipo I); infecções por citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV) ou malignidade linfóide (erupção cutânea provocada por ampicilina ou amoxicilina); infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV; hipersensibilidade a sulfonamidas e compostos relacionados); polimorfismo do HLA-B\*5701 (reações de hipersensibilidade cutânea provocada por abacavir), polimorfismo do HLA-B\*1502 (reações de hipersensibilidade cutânea provocada por carbamazepina) e polimorfismo do HLA-B\*5801 (reações cutâneas provocadas por alopurinol).

#### história de exposição a medicamentos (comum)

- A exposição a um medicamento poucos minutos ou horas antes (reações alérgicas agudas) ou até 2 semanas antes sugere a possibilidade de lesão provocada por medicamento.
- Qualquer medicamento pode causar reação alérgica; os mais frequentemente implicados são os antibióticos betalactâmicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não seletivos, relaxantes



musculares usados em anestesia, sulfonamidas e medicamentos relacionados estruturalmente, meios de contraste e gelatinas.

### **lesões cutâneas (comum)**

- As reações adversas a medicamentos podem causar qualquer tipo de lesão cutânea. Reações cutâneas adversas comuns causadas por medicamentos sistêmicos incluem exantemas maculopapulares, urticária e angioedema; o espectro de lesões cutâneas que inclui eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica; e erupção medicamentosa fixa. Juntas, elas respondem pela maioria das erupções provocadas por medicamentos.
- As aparências macroscópicas de lesões cutâneas provocadas por medicamentos são indistinguíveis das de lesões não provocadas por medicamentos.

[Fig-5]

[Fig-6]

[Fig-7]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-8]

[Fig-9]

[Fig-11]

[Fig-4]

### **reações cutâneas variáveis em 5 a 15 minutos após a exposição ao medicamento (comum)**

- Geralmente, ocorrem dentro de 5 a 15 minutos (por exemplo, reações agudas mediadas por imunoglobulina E [IgE]), mas podem ocorrer várias horas após a exposição.[7] [39]

### **reações cutâneas variáveis dentro de algumas horas após a exposição ao medicamento (comum)**

- Ocorrem dentro de algumas horas após a exposição (por exemplo, erupções medicamentosas fixas).[7] [39]

### **reações cutâneas variáveis dentro de 2 semanas após a exposição ao medicamento (comum)**

- A maioria das reações cutâneas provocadas por medicamentos ocorre dentro de 2 semanas após a exposição inicial.[7] [39]

### **reações cutâneas variáveis dentro de meses a anos após a exposição ao medicamento (incomum)**

- Algumas reações ocorrem muito depois (por exemplo, as erupções liquenoides, que podem demorar meses ou anos para ocorrerem).[7] [39]

### **exposição prévia e reação ao medicamento (incomum)**

- Uma reação semelhante prévia reforça a probabilidade de uma associação.

## Outros fatores de diagnóstico

### erupções morbiliformes (comum)

- As reações mais graves, como a necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de hipersensibilidade medicamentosa, podem se apresentar inicialmente como erupções morbiliformes.

[Fig-9]

[Fig-5]

### prurido (comum)

- Pode ser o sintoma de uma reação adversa a medicamento, é indistinguível dos sintomas que ocorrem em lesões não provocadas por medicamentos.

### características não cutâneas associadas (comum)

- As reações cutâneas aos medicamentos podem ser associadas a um amplo espectro de sintomas, dependendo do tipo de reação. Essas reações incluem: reações anafiláticas, eritema multiforme (inclusive síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; ou síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA) e erupções medicamentosas fixas. Sintomas atópicos, como rinite, conjuntivite e sibilo respiratório, podem ser observados. Sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, dor abdominal e tontura, também podem ser observados. A DRESS é associada a febre e linfadenopatia em pelo menos 2 locais. Vesículas e envolvimento da mucosa podem ser observados em reações medicamentosas fixas e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.

[Fig-3]

[Fig-10]

### dor (incomum)

- Pode ser o sintoma de uma reação adversa a medicamento, é indistinguível dos sintomas que ocorrem em lesões não provocadas por medicamentos.

## Exames diagnóstico

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>concentração de medicamentos no sangue (sangue total, plasma, soro)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser útil quando a faixa alvo de concentração normal no sangue (sangue total, plasma e soro) do medicamento suspeito for conhecida.</li> </ul>	<b>concentração acima da faixa normal eleva a suspeita de causa medicamentosa</b>

Exame	Resultado
<b>concentração de triptase no soro (anafilaxia)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duas amostras são coletadas, uma aproximadamente 1 hora após o início da reação e outra após 24 horas, para estabelecer o valor basal.</li> </ul>	<b>aumentada durante as primeiras horas após uma reação anafilática, mediada e não mediada por imunoglobulina E (IgE), devido à degranulação de mastócitos</b>
<b>ensaio de via do complemento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medições de C4 devem ser tomadas durante um ataque de angioedema isolado (sem urticária). Se os níveis de C4 forem baixos, devem ser medidos os níveis de C1 esterase. Ocasionalmente, a função da C1 esterase precisa ser medida se a enzima não estiver baixa, mas inativa.</li> <li>Os níveis de esterase C1 podem ser baixos no angioedema hereditário e nos distúrbios autoimunes. C4 pode ser normal no angioedema mediado por bradicinina.</li> </ul>	<b>níveis baixos de C4 são uma forte indicação de problemas relacionados com a via do complemento, como deficiência adquirida ou hereditária de inibidor de esterase C1</b>
<b>histologia da biópsia das lesões</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma amostra da lesão e da pele normal ao redor é coletada.</li> <li>Algumas erupções cutâneas induzidas por medicamento apresentam histologia característica, enquanto outras são indistinguíveis de formas não induzidas por medicamento.</li> </ul>	<b>infiltração de leucócitos polimorfonucleares eosinofílicos pode sugerir lesão provocada por medicamentos</b>
<b>hemograma completo e diferencial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia, leucopenia, trombocitopenia e raramente pancitopenia podem ser causadas por efeitos medicamentosos adversos, mas a eosinofilia pode ser um sinal útil de alergia a medicamentos.</li> </ul>	<b>hemograma completo geralmente normal no lúpus provocado por medicamentos; eosinofilia no sangue periférico pode sugerir reação alérgica a medicamentos</b>
<b>anticorpos anti-histona para ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita simples (síndrome semelhante a lúpus)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>No lúpus provocado por medicamentos, são encontrados anticorpos antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita dupla, enquanto no lúpus eritematoso sistêmico (LES) os anticorpos são anti-histonas.</li> </ul>	<b>lúpus provocado por medicamentos é associado a anticorpos anti-histonas</b>
<b>testes cutâneos (testes de punção, intradérmicos, de contato)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve consultar-se um especialista. Os testes cutâneos podem ajudar a identificar o medicamento causador após uma reação alérgica; útil principalmente para a dermatite de contato.</li> </ul>	<b>identificação de medicamento causador após uma reação alérgica; útil principalmente para a dermatite de contato</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>imunoglobulina E (IgE) específica a medicamento</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil, principalmente no caso de testes cutâneos negativos ou reações que ameaçam a vida graves (por exemplo, reações anafiláticas a antibióticos betalactâmicos). Deve consultar-se um especialista.[46]</li> </ul>	<b>os resultados positivos de IgE específica a medicamento corroboram fortemente a ocorrência de anafilaxia em caso de reexposição aos medicamentos; porém, resultados falso-negativos são um problema comum nesse ensaio. Os resultados do teste só devem ser interpretados em conjunto com a história do paciente e achados clínicos</b>
<b>teste de ativação de basófilos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil, principalmente no caso de testes cutâneos negativos ou reações que ameaçam a vida graves (por exemplo, reações anafiláticas a antibióticos betalactâmicos). Deve consultar-se um especialista. Permanece em larga medida, atualmente, como ferramenta de pesquisa.</li> </ul>	<b>ativação de basófilo induzido por medicamento; resultados dos testes devem apenas ser interpretados em conjunto com a história do paciente e achados clínicos</b>
<b>ensaio da proliferação linfocitária (EPL)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil, principalmente no caso de testes cutâneos negativos ou reações que ameaçam a vida graves (por exemplo, reações anafiláticas a antibióticos betalactâmicos). Deve consultar-se um especialista. Permanece em larga medida, atualmente, como ferramenta de pesquisa.</li> </ul>	<b>a proliferação in vitro de células T induzida por medicamento com índice de estimulação superior a 2 é amplamente considerada um limite de corte útil para determinar resultados de teste positivos. Os resultados do teste só devem ser interpretados em conjunto com a história do paciente e achados clínicos</b>
<b>ensaio de immunospot ligado a enzimas (teste ELISPOT)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser útil, principalmente no caso de testes cutâneos negativos ou reações que ameaçam a vida graves (por exemplo, reações anafiláticas a antibióticos betalactâmicos). Deve consultar-se um especialista. Permanece em larga medida, atualmente, como ferramenta de pesquisa.</li> </ul>	<b>detecção de níveis de citocinas induzidas por medicamento acima da liberação de citocinas de base é o limite mínimo estabelecido para resultados de teste positivos; resultados de testes devem apenas ser interpretados em conjunto com a história do paciente e os achados clínicos</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O lúpus eritematoso sistêmico (LES) geralmente ocorre em mulheres jovens; o lúpus provocado por medicamentos pode ocorrer em qualquer pessoa.</li> <li>O LES geralmente envolve os rins, o que é raro no lúpus provocado por medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma completo: anemia, leucopenia, trombocitopenia; raramente pancitopenia. (Medicamentos e infecções devem ser excluídos como causa.)</li> <li>Complemento sérico: geralmente baixo.</li> <li>No lúpus provocado por medicamentos, são encontrados anticorpos antiácido desoxirribonucleico (anti-DNA) de fita simples, enquanto no LES os anticorpos são anti-DNA de fita dupla.</li> </ul>
<b>Doenças bolhosas autoimunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pênfigo vulgar e doença por imunoglobulina A (IgA) linear podem ambos causar bolhas na mucosa ou pele, e clinicamente podem ser muito difíceis de distinguir da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologia cutânea e estudos de imunofluorescência direta são críticos.</li> </ul>
<b>Síndrome da pele escaldada estafilocócica (SPEE)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A SPEE geralmente surge em crianças, enquanto a necrólise epidérmica tóxica é mais comum em adultos. Ambas causam bolhas/descamação da pele. No entanto, o nível de separação é muito maior na epiderme que com a necrólise epidérmica tóxica. A SPEE não é associada com envolvimento da mucosa proeminente e apresenta frequentemente um foco perioral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologia da pele mostra espessura máxima em necrólise epidérmica tóxica.</li> </ul>
<b>Infecção</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecções podem causar vários tipos de exantema, geralmente com febre, que podem ser difíceis de distinguir de reações de hipersensibilidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura microbiológica (bactéria) reação em cadeia da polimerase (vírus).</li> <li>As infecções piorarão com frequência após supressão do tratamento antimicrobiano e podem melhorar após a introdução do tratamento.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Psoríase</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A típica aparência da psoríase é na forma de pápulas escamosas, circunscritas e eritematosas, além de placas nos cotovelos, nos joelhos, nas superfícies dos membros extensores e no couro cabeludo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele mostra que as lesões psoriasiformes causadas por practolol são acompanhadas de fibrose, que não é normalmente uma característica da psoríase.</li> </ul>
<b>Líquen plano</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O líquen plano cutâneo geralmente se apresenta com lesões intensamente pruriginosas nos punhos, tornozelos, tronco e membros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A biópsia de pele lesionada para histopatologia mostra infiltrado linfo-histiocitário e ceratinócitos necróticos com hiperortoceratose e hipergranulose em líquen plano não provocado por medicamentos.</li> <li>No líquen plano, paraceratose, espongiose e alterações inflamatórias com manchas sugerem uma causa provocada por medicamento.</li> </ul>
<b>Outras erupções cutâneas não relacionadas a medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diagnóstico diferencial de qualquer erupção cutânea relacionada a medicamentos é a forma não relacionada a medicamentos da condição com a qual se parece; em alguns poucos casos, como o LES, a psoríase e o líquen plano, as características ajudam a distinguir as erupções relacionadas e não relacionadas a medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma eosinofilia sérica periférica e um infiltrado celular eosinofílico em qualquer lesão sugerem um efeito relacionado a medicamentos.</li> <li>As reações exantematosas são frequentemente causadas por infecções; um diagnóstico específico poderá ser possível se o organismo causador puder ser identificado.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Todas as reações adversas ao medicamento precisam ser anotadas meticulosamente e o paciente devidamente informado. A supressão do medicamento suspeito é essencial, após a qual, em muitos casos, as lesões apresentam resolução espontânea dentro de 1 a 2 semanas. As erupções medicamentosas fixas remitem com a supressão, mas podem deixar cicatrização residual ou pigmentação.[47] Caso contrário, o tratamento deve ser igual ao de lesões cutâneas não provocadas por medicamentos.

### Reações cutâneas adversas graves

As reações cutâneas adversas poderão ser consideradas graves se afetarem a estrutura ou a função da pele, seus apêndices ou as membranas mucosas. As principais reações alérgicas cutâneas induzidas por medicamentos potencialmente graves são a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, a dermatite esfoliativa, a DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa), a doença do soro, a vasculite e a anafilaxia.

### Reações anafiláticas agudas

A reações anafiláticas agudas são tratadas com a colocação do paciente na posição de decúbito, suspensão do medicamento desencadeante e administração de adrenalina intramuscular o mais rapidamente possível. Doses adicionais e adrenalina intravenosa serão administradas sob a orientação de um médico experiente, se necessário.[48]

Um anti-histamínico e hidrocortisona também são administrados por via intravenosa ou intramuscular.

Uma prova volêmica com cristalóide será administrada se houver hipotensão.

A asma, se presente, é tratada com oxigênio e broncodilatadores.[48]

Para possíveis reações anafiláticas futuras, o paciente deve estar equipado com 2 canetas autoinjectoras de adrenalina e receber instruções sobre como usá-las corretamente.[49] Recomenda-se o uso de uma pulseira de alerta. Informações sobre status de alergia ao medicamento (nome do medicamento; sinais, sintomas e gravidade da reação; e data de quando a reação ocorreu) devem ser atualizadas e incluídas em cartas de alta hospitalar e registros médicos.

### Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

O SCORTEN, um escore de prognóstico baseado em sete variáveis independentes para avaliar a gravidade da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, pode ser útil para prever a probabilidade de mortalidade hospitalar em pacientes com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica aguda.[50] Ele deve ser calculado em todos os pacientes com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica nas primeiras 24 horas de internação.[51]

O tratamento geral deve ser equivalente ao de queimaduras. Recomenda-se que pacientes com áreas extensas de perda cutânea (superiores a 10% da área de superfície corporal) sejam admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) para manejo em cuidados intensivos e cuidados especializados. Foram usados corticosteroides, mas as evidências de eficácia para qualquer intervenção médica específica são mínimas. Imunoglobulina intravenosa (IGIV) e ciclosporina também foram utilizadas.[52] [53]



## Reações de hipersensibilidade

Corticosteroides sistêmicos podem ser necessários em reações de hipersensibilidade aguda (por exemplo, DRESS).

## Reações sem gravidade que não respondem à supressão do medicamento

Corticosteroides tópicos são frequentemente usados quando lesões provocadas por medicamentos não apresentam resolução espontânea; corticosteroides orais são usados em casos graves.

Em casos leves, pode-se usar hidrocortisona tópica. Para doenças mais graves, as alternativas incluem betametasona, clobetasol, fluocinolona e triancinolona.

Em reações graves que não respondem à supressão do medicamento, pode-se usar prednisolona oral.

## Manejo de urticária induzida por medicamento

O tratamento de urticária induzida por medicamento consiste na supressão do medicamento suspeito e possivelmente uma dosagem de curta duração de anti-histamínico. É preferível um anti-histamínico não sedativo para uso durante o dia. Se os sintomas noturnos forem um problema, um anti-histamínico sedativo poderá ser usado à noite.

## Dessensibilização

Pacientes que tiverem apresentado reação alérgica a um medicamento podem prevenir futuras reações, evitando estritamente o medicamento. Raramente é necessário tentar a dessensibilização, e ela não deverá ser tentada se o benefício da continuação do uso do medicamento for maior que o possível prejuízo da dessensibilização e quando não houver terapia alternativa.

## Encaminhamento a especialista

O encaminhamento a um serviço especializado em alergias a medicamentos deve ser considerado para: suspeita de anafilaxia; episódios graves/que ameaçam a vida (por exemplo, DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica); reações graves a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) com necessidade de terapia continuada com AINE; suspeita de alergia a betalactâmicos (se antibióticos alternativos não estiverem disponíveis); e problemas relacionados a anestesia geral e local.<sup>[46]</sup>

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
reações cutâneas adversas graves		
■ reações anafiláticas agudas	1a mais	supressão do medicamento suspeito adrenalina + cuidados de suporte

Agudo ( resumo )		
■ síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica	mais	adrenalina autoadministrada
	mais	curativos tópicos + manejo de suporte
	adjunto	imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou ciclosporina
■ DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa)	mais	corticosteroides
reações cutâneas adversas sem gravidade		
■ não responsivas à supressão do medicamento	1a	supressão do medicamento suspeito
	mais	corticosteroides
■ urticária induzida por medicamentos	mais	anti-histamínico

Em curso ( resumo )		
após um episódio agudo		
■ história de reação anafilática	1a	evitar o medicamento desencadeante sempre que possível
	mais	adrenalina autoadministrada + plano de ação
■ o uso contínuo do medicamento supera o dano potencial + nenhuma terapia alternativa	mais	dessensibilização do medicamento

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### reações cutâneas adversas graves

reações cutâneas adversas graves

■ reações anafiláticas agudas

1a

**supressão do medicamento suspeito**

» É essencial suprimir o medicamento suspeito.

mais

**adrenalina + cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Chame por ajuda e trate como uma emergência. São tratadas deitando-se o paciente, suprimindo-se o medicamento desencadeante e administrando-se adrenalina intramuscular o mais rapidamente possível. Doses adicionais e adrenalina intravenosa serão administradas sob a orientação de um médico experiente, se necessário.[48]

» Um anti-histamínico e hidrocortisona são administrados por via intravenosa ou intramuscular.

» Uma prova volêmica com cristalóide será administrada se houver hipotensão.

» A asma, se presente, é tratada com oxigênio e broncodilatadores.[48]

mais

**adrenalina autoadministrada**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **adrenalina:** crianças <30 kg: 0.15 mg por via intramuscular em dose única, pode repetir em 10-20 minutos; crianças >30 kg e adultos: 0.3 mg por via intramuscular em dose única, pode repetir em 10-20 minutos

» Para possíveis reações anafiláticas futuras, o paciente deve estar equipado com 2 canetas autoinjectoras de adrenalina.[49]

» Após receber adrenalina, o paciente deverá ir ao pronto-socorro para monitoramento e tratamento posterior, conforme necessário, até ficar estável.

## Agudo

### ■ síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica

mais

» O paciente apresenta risco de reação bifásica adicional, que pode ocorrer 4 a 6 horas após a reação anafilática inicial.

#### curativos tópicos + manejo de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» É essencial suprimir o medicamento suspeito.

» O tratamento geral deve ser equivalente ao de queimaduras. Recomenda-se que pacientes com áreas extensas de perda cutânea (superiores a 10% da área de superfície corporal) sejam admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) para manejo em cuidados intensivos e cuidados especializados.

» Foram usados corticosteroides, mas há poucas evidências de sua eficácia.

adjunto

#### imunoglobulina intravenosa (IGIV) e/ou ciclosporina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: crianças e adultos: 1000 mg/kg/dia por via intravenosa por 2 dias

**-e/ou-**

» **ciclosporina**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 2.5 a 5 mg/kg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas por 2-4 semanas

» Em reações de hipersensibilidade graves, pode-se tentar a IGIV e/ou ciclosporina.

mais

#### corticosteroides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **valerato de betametasona tópico**: (0.1%) crianças e adultos: aplicar com moderação nas áreas afetadas uma vez ao dia por 7-14 dias

OU

» **prednisolona**: crianças e adultos: 0.5 a 1 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

### ■ DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa)

## Agudo

» O tratamento sistêmico pode ser necessário em casos graves como disfunção hepática grave. Um corticosteroide tópico (por exemplo, betametasona) pode ser usado em casos leves.

» Cuidados devem ser tomados para não suprimir o uso de corticosteroides demasiado cedo, pois pode resultar em reocorrência.

### reações cutâneas adversas sem gravidade

reações cutâneas adversas sem gravidade

1a

#### supressão do medicamento suspeito

» É essencial suprimir o medicamento suspeito. Em muitos casos, as lesões apresentarão resolução espontânea dentro de 1 a 2 semanas.

■ não responsivas à supressão do medicamento

mais

#### corticosteroides

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **hidrocortisona tópica**: (0.5 a 1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» **valerato de betametasona tópico**: (0.1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **clobetasol tópico**: (0.05%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» **fluocinolona tópica**: (0.025%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

OU

» **triancinolona tópica**: (0.1%) aplicar com moderação na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia

#### Opções secundárias

» **prednisolona**: crianças: 1-2 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente ao longo de 3 semanas de acordo com a

## Agudo

### ■ urticária induzida por medicamentos

mais

resposta; adultos: 30-60 mg por via oral uma vez ao dia, reduzir a dose gradualmente ao longo de 3 semanas de acordo com a resposta

» Corticosteroides tópicos são frequentemente usados quando erupções cutâneas são sintomáticas (principalmente para prurido). Em casos leves, pode-se usar hidrocortisona. Para problemas mais graves, as alternativas incluem betametasona, clobetasol, fluocinolona e triancinolona.

» Em reações graves que não respondem à supressão do medicamento, pode-se usar prednisolona oral.

» A gravidade refere-se à intensidade da reação. Uma cefaleia forte (intensa) não necessariamente é grave, e uma arritmia leve (por exemplo, extrasístole ventricular) pode ter um desfecho grave (uma arritmia cardíaca fatal).

» Um reação cutânea adversa grave afeta a estrutura ou a função da pele, seus apêndices ou as membranas mucosas.

### anti-histamínico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **cetirizina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **loratadina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **fexofenadina**: 180 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **mizolastina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **hidroxizina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia à noite

## Agudo

- » O tratamento de urticária induzida por medicamento consiste na supressão do medicamento suspeito e possivelmente uma dosagem de curta duração de anti-histamínico.
- » Um anti-histamínico não sedativo (por exemplo, cetirizina, loratadina, fexofenadina ou mizolastina) é preferível para uso durante o dia; se os sintomas noturnos forem um problema, um anti-histamínico sedativo (hidroxizina) poderá ser usado à noite.

## Em curso

### após um episódio agudo

após um episódio agudo

1a

**evitar o medicamento desencadeante sempre que possível**

- » É essencial evitar o medicamento desencadeante sempre que possível.

■ **história de reação anafilática**

mais

**adrenalina autoadministrada + plano de ação**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » **adrenalina:** crianças <30 kg: 0.15 mg por via intramuscular em dose única, pode repetir em 10-20 minutos; crianças >30 kg e adultos: 0.3 mg por via intramuscular em dose única, pode repetir em 10-20 minutos

- » Todas as reações adversas ao medicamento precisam ser anotadas meticulosamente e o paciente devidamente informado. Para possíveis reações anafiláticas futuras, o paciente deve estar equipado com 2 autoinjetores de adrenalina.[49]

- » Após receber adrenalina, o paciente deverá ir ao pronto-socorro para monitoramento e tratamento posterior, conforme necessário, até ficar estável.

■ **o uso contínuo do medicamento supera o dano potencial + nenhuma terapia alternativa**

mais

**dessensibilização do medicamento**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Pacientes que tiverem apresentado reação alérgica a um medicamento podem prevenir futuras reações, evitando estritamente o medicamento. Raramente é necessário tentar a dessensibilização; ela não deverá ser tentada a menos que o benefício de manter o uso do medicamento seja maior que o possível prejuízo



**Em curso**

da dessensibilização e quando não houver terapia alternativa.

## Novidades

### Icatibanto

Os antagonistas do receptor da bradicinina (B2), como o icatibanto, inibem a ação da bradicinina em seus receptores. O icatibanto tem sido utilizado para tratar ataques de angioedema hereditário,<sup>[54]</sup> e os antagonistas do receptor da bradicinina podem, no futuro, ser úteis no tratamento de reações anafiláticas agudas.

## Recomendações

### Monitoramento

### Instruções ao paciente

É essencial evitar o medicamento que causou a reação alérgica.

Os pacientes devem ser educados sobre quais medidas devem tomar no caso de uma reação anafilática futura: por exemplo, administrar imediatamente adrenalina e tomar um anti-histamínico, ligar para o serviço de emergência ou dirigir-se ao pronto-socorro mais próximo (para melhor observação mesmo se a pessoa se sentir melhor após o uso de adrenalina). Os pacientes apresentam risco de reação bifásica adicional que pode ocorrer 4 a 6 horas após a reação inicial.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>transtornos de pigmentação</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A hiperpigmentação ou hipopigmentação podem ocorrer como complicações pós-inflamatórias incomuns de uma erupção cutânea não pigmentada. A hiperpigmentação pode ocorrer como efeito adverso direto de um medicamento (por exemplo, tetraciclinas, amiodarona, hidroxicloroquina).		
<b>cicatrização</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Ocasionalmente ocorre cicatrização pós-inflamatória.		

## Prognóstico

A maioria das lesões cutâneas provocadas por medicamentos remitem com a supressão do medicamento causador. Em reações graves, pode ocorrer morte. A síndrome de Stevens-Johnson é fatal em aproximadamente 5% dos casos, e a necrólise epidérmica tóxica em quase 30%. Foi relatada uma mortalidade de 10% na DRESS (reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos; também conhecida como síndrome de hipersensibilidade medicamentosa).<sup>[46]</sup> A taxa de letalidade da anafilaxia aguda é <1.0%, mas o risco é elevado em pessoas com asma.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Drug allergy: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016

**Publicado por:** British Association of Dermatologists

**Última publicação em:**  
2016

#### Emergency treatment of anaphylactic reactions

**Publicado por:** Resuscitation Council (UK)

**Última publicação em:**  
2012

### Internacional

#### World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis

**Publicado por:** World Allergy Organization

**Última publicação em:**  
2011

### América do Norte

#### 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2015

#### 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2010

## Artigos principais

- Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5.
- Gell PG, Coombs RRA, eds. *Clinical aspects of immunology*. 1st ed. Oxford: Blackwell; 1963.
- Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986 Dec 26;256(24):3358-63.
- Kuokkanen K. Drug eruptions: a series of 464 cases in the Department of Dermatology, University of Turku, Finland, during 1966-1970. *Acta Allergol*. 1972 Dec;27(5):407-38.
- Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf*. 2005;28(10):851-70.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965 Jan;58(1):295-300. [Texto completo](#)
- Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med*. 2009 May;102(5):186-94.
- National Institute for Health and Care Excellence. Drug allergy: diagnosis and management. September 2014. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 15 September 2016). [Texto completo](#)

## Referências

1. Aronson JK. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. In: Talbot J, Aronson JK, eds. *Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice*. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
2. Health Canada. Adverse reaction information. October 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
3. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Nov 10;7(suppl 1):S10. [Texto completo](#)
4. Gruchalla RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(suppl 2):S548-59.
5. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004 May 18;140(10):795-801.
6. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press; 1977:10.

7. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222-5.
8. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-79. [Texto completo](#)
9. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician*. 2003 Nov 1;68(9):1781-91. [Texto completo](#)
10. Gell PG, Coombs RRA, eds. *Clinical aspects of immunology*. 1st ed. Oxford: Blackwell; 1963.
11. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):832-6.
12. Gonzalo-Garijo MA, de Argila D. Erythroderma due to aztreonam and clindamycin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(3):210-1. [Texto completo](#)
13. Akcam M, Artan R, Akcam FZ, et al. Nail discoloration induced by doxycycline. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Sep;24(9):845-6.
14. Rogers KC, Wolfe DA. Amiodarone-induced blue-gray syndrome. *Ann Pharmacother*. 2000 Sep;34(9):1075.
15. Jia Y, Lacouture ME, Su X, et al. Risk of skin rash associated with erlotinib in cancer patients: a meta-analysis. *J Support Oncol*. 2009 Nov-Dec;7(6):211-7.
16. Drucker AM, Wu S, Busam KJ, et al. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol*. 2013 Feb;90(2):142-150.
17. Rosen AC, Wu S, Damse A, et al. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1125-33. [Texto completo](#)
18. Fischer A, Wu S, Ho AL, et al. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2013 Jun;31(3):787-97.
19. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, et al. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2009 Jan;7(1):11-9.
20. Minkis K, Garden BC, Wu S, et al. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):e121-8.
21. Drucker AM, Wu S, Dang CT, et al. Risk of rash with the anti-HER2 dimerization antibody pertuzumab: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):347-54.
22. Fiorino G, Allez M, Malesci A, et al. Review article: anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 May 1;29(9):921-7. [Texto completo](#)

23. Su X, Lacouture ME, Jia Y, et al. Risk of high-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab: an antibody against epidermal growth factor receptor: systemic review and meta-analysis. *Oncology*. 2009;77(2):124-33.
24. Bigby M, Jick S, Jick H, et al. Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986 Dec 26;256(24):3358-63.
25. Kuokkanen K. Drug eruptions: a series of 464 cases in the Department of Dermatology, University of Turku, Finland, during 1966-1970. *Acta Allergol*. 1972 Dec;27(5):407-38.
26. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006 Oct;37(7):899-902.
27. Castro-Pastrana LI, Ghannadan R, Rieder MJ, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children: an analysis of reports from the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS). *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18:e106-e120.
28. Lecluse LL, Dowlathshahi EA, Limpens CE, et al. Etanercept: an overview of dermatologic adverse events. *Arch Dermatol*. 2011 Jan;147(1):79-94.
29. Goh CL. Nonoccupational contact dermatitis. *Clin Dermatol*. 1998 Jan-Feb;16(1):119-27.
30. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, et al. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Dec;92(6):757-65.
31. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatologica*. 1989;179(1):10-3.
32. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):387-96.
33. Gatanaga H, Honda H, Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics*. 2008 Feb;9(2):207-14.
34. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007 Mar;156(3):609-11.
35. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(8):322-8.
36. Ozkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008 Mar;6(3):181-8.
37. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97.



38. Lee A, Thomson J. Drug-induced skin reactions. In: Lee A, ed. Adverse drug reactions. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press; 2006:125-56. [Texto completo](#)
39. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf.* 2005;28(10):851-70.
40. Wang L, Cheng L, Yuan Q, et al. Adverse drug reactions of Shuanghuanglian injection: a systematic review of public literatures. *J Evid Based Med.* 2010 Feb;3(1):18-26.
41. Polak ME, Belgi G, McGuire C, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):539-49.
42. Haw WY, Polak ME, McGuire C, et al. In vitro rapid diagnostic tests for severe drug hypersensitivity reactions in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Jul;117(1):61-6.
43. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45.
44. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965 Jan;58(1):295-300. [Texto completo](#)
45. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med.* 2009 May;102(5):186-94.
46. National Institute for Health and Care Excellence. Drug allergy: diagnosis and management. September 2014. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 15 September 2016). [Texto completo](#)
47. Lee AY. Fixed drug eruptions: incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol.* 2000 Sep-Oct;1(5):277-85.
48. Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. July 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
49. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Nov;115(5):341-84.
50. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000 Aug;115(2):149-53. [Texto completo](#)
51. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016 Jun;174(6):1194-227. [Texto completo](#)
52. Mydlarski PR, Ho V, Shear NH. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg.* 2006 Sep-Oct;10(6):205-21.
53. Enk A; European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009 Jan-Feb;19(1):90-8.

54. Bork K, Frank J, Grundt B, et al. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;119(6):1497-503.
55. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al; World Allergy Organization. 2012 update: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:389-399.
56. Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, et al; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol. 2013;162:193-204. [Texto completo](#)

## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Lesões palmares em alvo em eritema multiforme*

*Do acervo pessoal de Nanette Silverberg, MD, FAAD, FAAP*



**Figura 2: Lesões bolhosas de tipo em alvo no tronco, síndrome de Stevens-Johnson induzida por carbamazepina**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

Khoo AB, Ali FR, Yip ZZ. Carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214926. Usado com permissão.

A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



*Figura 3: Ulcerações mucosas e orais, síndrome de Stevens-Johnson induzida por carbamazepina*

*Khoo AB, Ali FR, Yiu ZZ, et al. Carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome. BMJ Case Rep. 2016;2016. pii: bcr2016214926. Usado com permissão*



*Figura 4: Necrólise epidérmica tóxica com perda epidérmica, envolvimento ocular e ectima gangrenoso*

*Do acervo pessoal da Dra. Areta Kowal-Vern*



*Figura 5: Exantema medicamentoso induzido por fenitoína*

*Fotografia cortesia de Brian L. Swick*





*Figura 6: Lesões típicas vistas em urticária aguda ou crônica*

*Do acervo pessoal de Stephen Dreskin, MD, PhD*



*Figura 7: Angioedema dos lábios em paciente que também apresenta urticária*

*Do acervo pessoal de Stephen Dreskin, MD, PhD*



*Figura 8: Síndrome de Stevens-Johnson: perda epidérmica nas solas dos pés*

*Do acervo pessoal de Areta Kowal-Vern, MD*



*Figura 9: Fase inicial da necrólise epidérmica tóxica com eritema difuso e vesículas que evoluirão para necrose epidérmica total*

*Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Arch Dis Child. 2013;98:998-1003. Usado com permissão*



*Figura 10: Um paciente do sexo masculino de 17 anos diagnosticado com síndrome de Stevens-Johnson induzida por azitromicina. Erosões e crostas nos lábios com úlceras difusas na língua*

*Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Arch Dis Child. 2013;98:998-1003. Usado com permissão*



**Figura 11:** Uma paciente de 5 anos com necrólise epidérmica tóxica por três medicamentos suspeitos (penicilina, ibuprofeno e paracetamol)

Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child*. 2013;98:998-1003. Usado com permissão

	Sim	Não	Não sei
1. Relatos conclusivos prévios de associação entre medicamento e efeito	+1	0	0
2. O evento adverso ocorreu após a administração do medicamento	+2	-1	0
3. Melhora após a supressão ou a administração de um antagonista específico	+1	0	0
4. Ocorreu novamente quando o medicamento foi novamente administrado	+2	-1	0
5. Há possíveis causas alternativas	-1	+2	0
6. Ocorreu quando um placebo foi administrado	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado no sangue em uma concentração tóxica	+1	0	0
8. A reação foi mais/menos grave em uma dose maior/menor	+1	0	0
9. O paciente teve reação semelhante com o mesmo medicamento ou com um medicamento similar	+1	0	0
10. Evidência objetiva que confirma que o medicamento foi a causa	+1	0	0

Figura 12: Escores de Naranjo

Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Michael Ardern-Jones, BSc, MBBS, DPhil, FRCP**

Associate Professor

Consultant Dermatologist, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

DIVULGAÇÕES: MA-J declares that he has no competing interests.

---

**Wei Yann Haw, MBChB**

Clinical Fellow

Clinical & Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

DIVULGAÇÕES: WYH declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Michael Ardern-Jones and Dr Wei Yann Haw would like to gratefully acknowledge Dr Anne Holbrook, Dr Hermenio Lima, and Dr Jeffrey K. Aronson, the previous contributors to this monograph. AH and HL declare that they have no competing interests. JKA is editor of Meyler's Side Effects of Drugs and its annual companion volumes, the Side Effects of Drugs Annuals.

### // Colegas revisores:

---

**Shahbaz A. Janjua, MD**

Specialist Dermatologist

Ayza Skin & Research Center, Lalamusa, Pakistan

DIVULGAÇÕES: SAJ declares that he has no competing interests.

---

**Craig K. Svensson, Pharm.D, PhD**

Dean

College of Pharmacy, Nursing, and Health Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN

DIVULGAÇÕES: CKS declares that he has no competing interests.