



Farmacodermias

O medicamento é um produto farmacêutico tecnicamente elaborado com finalidade curativa, profilática, paliativa ou que auxilia no diagnóstico, desse modo, está inserido praticamente em todas as áreas de atenção à saúde. Este configura-se como um insumo essencial no processo saúde-doença, melhorando a saúde e preservando vidas quando usados de maneira adequada (NOVELINI, 2018; FERNANDES et al., 2020).

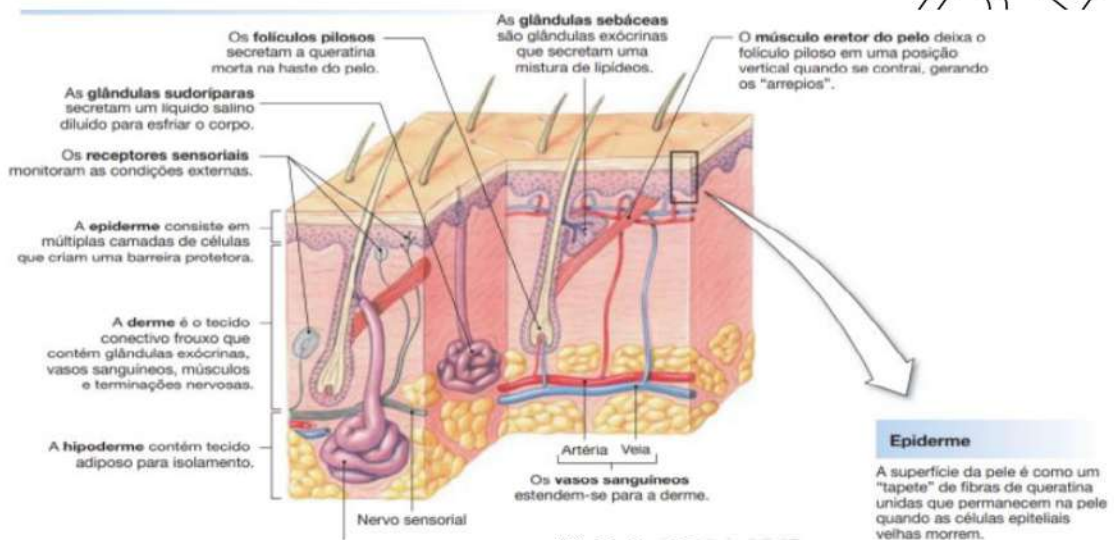
Embora a finalidade dos medicamentos seja prevenir, curar e auxiliar no diagnóstico, existem fatores econômicos, políticos e culturais que incentivam a população a utilizar o medicamento de forma inconsequente, favorecendo assim a automedicação e seu uso irracional, que pode provocar graves complicações para os usuários, principalmente em decorrência das reações adversas aos medicamentos (RAMs), que causam morbidade, aumento da permanência hospitalar e da mortalidade (DE OLIVEIRA, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) as RAMs são definidas como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2002).

Com a crescente utilização desse insumo no controle de doenças, a exposição aos medicamentos tem aumentado significativamente, tanto em frequência quanto em duração, promovendo riscos de sensibilização e, conseqüentemente, intensificação na ocorrência de RAMs, sendo a pele o órgão mais comumente acometido (ROSSI, 2017).

A pele consiste no maior órgão do corpo humano, sendo composta pela epiderme, derme e hipoderme que desempenham as funções de revestimento, proteção contra agentes externos, termorregulação, sensorial por meio da captação de sinais do meio ambiente, secreção e síntese de substâncias químicas como a melanina D (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2018).

Figura 1: Estruturas da pele



Fonte: SILVERTHORN, 2017.

As Farmacodermias ou Reações Cutâneas representam a forma mais frequente de RAMs, ocorrendo em 2% de todos os tratamentos medicamentosos e consistem em doenças tegumentares, que acometem a pele e/ou mucosas, e/ou sistêmicas, produzidas direta ou indiretamente pelo uso de medicamentos, introduzidos no organismo por ingestão, injeção, inalação, instilação ou contato (SANTOS et al., 2015).

Atualmente, a nível mundial, a cada ano, ocorrem 42,7 milhões de RAMs durante as hospitalizações, as quais são consideradas a 14ª causa de morbidade e mortalidade no mundo. No Brasil, no âmbito hospitalar há uma prevalência de 8% na ocorrência de RAMs, sendo mais proeminente para as mulheres que se encontram na faixa etária entre 50 e 64 anos, bem como para indivíduos que são acometidos por doenças crônicas (SOUSA et al., 2018; ALVES et al., 2019).

As RAMs são classificadas em previsíveis quando ocorrem na forma de efeitos colaterais, interação medicamentosa e toxicidade que estão relacionadas diretamente com os efeitos do fármaco, e imprevisíveis sendo apresentadas como intolerância, idiosincrasia e hipersensibilidade que não se relacionam de

modo direto com os efeitos do fármaco. As reações de hipersensibilidade representam 15% das reações adversas apresentando-se como uma resposta alérgica ou não (ROSSI, 2017; AUN et al., 2018).

A hipersensibilidade é definida como reações excessivas do sistema imune aos alérgenos ocasionando efeitos nocivos ao indivíduo. Para o desenvolvimento da hipersensibilidade há um componente genético que torna o indivíduo mais susceptível ao desenvolvimento dessas respostas exacerbadas (SIMONS et al., 2014). As reações de hipersensibilidade são classificadas de acordo com os mecanismos imunes envolvidos e o seu tempo de aparecimento, podendo ser de quatro tipos: tipo I, tipo II, tipo III e tipo IV (MATHESON; ALLEN; TANG, 2012).

A hipersensibilidade tipo I é também denominada de imediata ou anafilática. O desenvolvimento dessa reação ocorre em torno de 15 a 30 minutos após o período de exposição ao antígeno (medicamento), a qual é mediada pela Imunoglobulina E (IgE) que ativa os mastócitos, eosinófilos e basófilos. Seu mecanismo de ação é fundamentado na ligação de IgE aos mastócitos e basófilos na primeira exposição ao medicamento. A exposição subsequente ao mesmo antígeno ocasiona uma reação cruzada com IgE ligado a células e provoca a liberação de substâncias biologicamente ativas, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos (RODRIGUES, 2016; FERREIRA; INÁCIO, 2018).

Esse tipo de hipersensibilidade pode desencadear reações como a urticária, edema laríngeo, broncoespasmo, hipotensão, angioedema, anafilaxia e até colapso circulatório. Os medicamentos que são associados a esse tipo de RAM são as penicilinas, insulina, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (SILVA; ROSELINO, 2003; ROSSI, 2017).

A hipersensibilidade tipo II ou citotóxica pode afetar diversos tecidos com tempo de reação que varia de minutos a horas. Essa hipersensibilidade é mediada por anticorpos das classes IgM ou IgG e pelo sistema complemento. Os antígenos dessa reação podem ser endógenos ou agentes químicos exógenos (medicamentos) que se depositam nas membranas celulares, principalmente das hemácias e dos rins (REGATEIRO, 2016).

As RAMs desencadeadas pela hipersensibilidade do tipo II se manifestam na forma de anemia hemolítica causada pela metildopa, nefrite oriunda do uso crônico de penicilinas, agranulocitose provocada pela dipirona, além de trombocitopenia. Outros fármacos como as sulfonamidas, fenotiazínicos, heparina e meticilina também podem provocar esse tipo de hipersensibilidade (SILVA; ROSELINO, 2003; LEÃO, 2015).

As reações de hipersensibilidade tipo III ou hipersensibilidade imune complexa podem envolver um ou mais sistemas orgânicos, com aparecimento de uma a três semanas após exposição a droga, sendo caracterizada pela presença de complexos imunes solúveis da classe IgG e IgM que se depositam nos tecidos e vasos sanguíneos. O antígeno é solúvel e pode ser exógeno (medicamentos) ou endógeno. Além dos complexos imunes, os componentes desse tipo de reação abrangem o sistema complemento, plaquetas e neutrófilos (VIANA et al., 2015).

Os sintomas oriundos desse tipo de hipersensibilidade são a febre, erupções cutâneas, urticária, linfadenopatia, vasculites e artralgia, os quais são ocasionados pelas classes farmacológicas das penicilinas (cefaclor), β -lactâmicos, anti-soros heterólogos, fator estimulante de colônia de granulócitos, alopurinol e propiltiouracil (SILVA; ROSELINO, 2003; LEÃO, 2015).

Por fim, a hipersensibilidade do tipo IV, que é conhecida como celular ou tardia. Nesse tipo de hipersensibilidade o desenvolvimento dos sintomas ocorre entre 48 a 72 horas após a exposição ao antígeno, o qual é mediada por linfócitos T, monócitos e/ou macrófagos. Os linfócitos T podem ser citotóxicos causando danos diretos aos antígenos, ao passo que os linfócitos T auxiliares secretam citocinas que ativam as células T citotóxicas e recrutam e ativam monócitos e macrófagos (ABBAS; LITCHMAN; KUMMAR, 2016).

Os medicamentos mais prevalentes nesse tipo de reação são as penicilinas, sulfonamidas, prometazina, hidroclorotiazida, amiodarona e anestésicos, que desencadeiam sintomas como eczema, dermatite de contato e fotodermatite (SILVA; ROSELINO, 2003; LEÃO, 2015).

As reações cutâneas geralmente possuem curso benigno e autolimitado que assume diferentes padrões clínicos, desde as farmacodermias de menor gravidade como prurido, urticária/angioedema, reações exantemáticas, eritema multiforme, fotossensibilidade e vasculites, até farmacodermias de maior

gravidade a exemplo da eritrodermia, erupção fixa a droga, lesões vesicobolhosas, necrólise epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e síndrome de hipersensibilidade a drogas com envolvimento sistêmico (DRESS), sendo os antibióticos, AINEs, quimioterápicos, anticonvulsivantes e psicotrópicos os principais responsáveis por essas RAMs (SANTOS et al., 2015; ROSSI, 2017; PANGRACIO et al., 2018).

- **Prurido:** consiste na sensação de coceira intensa, podendo surgir de minutos a meses após a exposição ao medicamento, sendo considerado agudo quando a duração é menor que seis meses ou crônica quando ultrapassa os seis meses (CRF-SP, 2015).
- **Urticária:** apresenta-se na forma de pápulas acompanhadas de coceira, que surgem de minutos a semanas depois do indivíduo ter contato com o antígeno, sendo desencadeada por reação de hipersensibilidade do tipo I (PANGRACIO et al., 2018).

Figura 2: Imagem representativa de indivíduo com urticária



Fonte: (MENEZES; CORDEIRO; MELO, 2014)

- **Exantemas:** são manifestações cutâneas provocadas por hipersensibilidade do tipo IV, que podem surgir de diversas formas, tais como mácula, pápula, vesícula, bolhas, pústulas e petéquias, de maneira separada ou em conjunto, as quais se concentram, principalmente, no tronco e extremidades abstendo as palmas e plantas (LEÃO, 2015).

Figura 3: Imagem representativa de indivíduo com lesões exantemáticas



Fonte C: (YEBRA; CURTO; PÉREZ, 2008)

- **Eritema:** trata-se de lesões bem delimitadas, contendo vesículas ou bolhas no centro, que são circuncidadas por um halo edematoso e vesículas menores, acometendo alvos típicos como extremidades, face e dorso superior (CRF-SP, 2015; PANGRACIO et al, 2018).

Figura 4: Imagem representativa de indivíduo com lesões eritematosas



Fonte C: (YEBRA; ROMÁN-CURTO; PÉREZ, 2008)

- **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ):** apresenta acometimento mucocutâneo, atingindo primordialmente a face que se torna pruriginosa e dolorosa devido a citotoxicidade (hipersensibilidade do tipo II) provocada pela droga nos queratinócitos. Esta manifestação cursa com febre, bolhas e lesões generalizadas que levam ao descolamento

epidérmico menor que 10% da superfície corporal (ENSINA et al., 2009; KESSLER et al., 2012).

Figura 5: Imagem representativa de indivíduo com Síndrome de Stevens-Johnson



Fonte D: (CRF-SP, 2015)

- **Necrólise epidérmica tóxica (NET):** é um tipo de manifestação cutânea de maior gravidade, provocada pela necrólise suprabasal da epiderme que culmina no descolamento da pele e de estruturas subjacentes, acometendo cerca de 30% da superfície corporal, assemelhando-se a uma queimadura. Esta se desenvolve em torno de duas a seis semanas após administração do medicamento, sendo dolorosa e acompanhada de febre que se não tratada pode evoluir para óbito (ENSINA et al., 2009; LEÃO, 2015).

Figura 6: Imagem representativa de indivíduo com Necrólise epidérmica tóxica



Fonte E: (ESTRELLA-ALONSO et al., 2017)

- **Síndrome de hipersensibilidade a drogas com envolvimento sistêmico (DRESS):** é considerada uma manifestação rara, mas potencialmente fatal, que surge entre duas a oito semanas depois da exposição ao medicamento e se caracteriza por acometimento visceral grave e eosinofilia, além de erupções cutâneas que podem evoluir para úlceras e sintomas sistêmicos (KESSLER et al., 2012; PANGRACIO et al, 2018).

Figura 7: Imagem representativa de indivíduo Síndrome de hipersensibilidade a drogas com envolvimento sistêmico



Fonte F: (LEÃO, 2015).

O surgimento das farmacodermias nos indivíduos está associado a alguns fatores que predispõem sua ocorrência, tais como a idade sendo os idosos a faixa etária mais susceptível, fatores genéticos, doenças de base, sexo, bem como a dose, número e tipo de medicamento utilizado, além da via de administração, uma vez que a via tópica possui maior probabilidade de causar hipersensibilidade, seguida pela via parenteral com risco intermediário e pela via oral que apresenta menor risco (SILVA; ROSELINO, 2003; SANTOS et al., 2015).

Referente ao diagnóstico das farmacodermias ainda não existe um critério universal, sendo realizado basicamente por anamnese e avaliação física, além de levar em consideração o histórico clínico do indivíduo. Vários fármacos podem provocar manifestações clínicas semelhantes, desse modo, é de suma importância classificar corretamente o tipo de lesão cutânea e listar de forma cronológica todos os medicamentos utilizados pelo paciente no momento da reação e nos dias anteriores ao quadro, na perspectiva de identificar o agente causador (SILVA; ROSELINO, 2003; KESSLER et al., 2012; PANGRACIO et al., 2018).

Entretanto, para diagnosticar qual é o medicamento responsável pela reação apenas o histórico clínico e exames físicos não são suficientes, sendo necessário a realização de testes diagnósticos *in vivo*, que compreendem os testes cutâneos e os testes de provocação oral, nasal e brônquica, ou laboratoriais (*in vitro*), como o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) no intuito de estabelecer o agente causador da alergia (AUN et al., 2018).

Quanto ao tratamento das farmacodermias, este consiste, primordialmente, em retirar o agente causal da reação e a depender do tipo de hipersensibilidade causada é recomendado o uso de anti-histamínicos e corticosteroides. Também pode-se realizar tratamento tópico para as lesões exsudativas, crostosas ou descamantes. Já nas farmacodermias de maior gravidade, deve-se atentar para o desequilíbrio hídroeletrolítico característico dessas afecções e a depender das condições apresentadas realizar a hospitalização do paciente e a administração de corticosteroides e antibióticos sistêmicos (AUN et al., 2018; PANGRACIO et al., 2018).

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ALVES, K. C. J. B. et al. Eventos adversos relacionados à administração de medicamentos em um hospital do Vale do Taquari. *Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul*, v. 9, n. 4, p. 270-275, Out-Dez. 2019.
- AUN, M. V. et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. **Arq Asma Alerg Immunol**, v. 2. n. 4, p. 390-398, 2018
- CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE SÃO PAULO (CRF-SP). Comissão Assessora de Farmácia Clínica. Informativo Farmácia Clínica. **Farmacodermias**, 2015. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/images/arquivos/farmacodermia.pdf>. Acesso em 28/06/21
- DE OLIVEIRA, N. R. **A relevância da prescrição e do uso racional de medicamentos para mitigar potenciais riscos à saúde e ao meio ambiente**. Dissertação (Mestrado em Indústria Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, 2015.
- ENSINA, L. F et al. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos – Parte III. **Rev. bras. alerg. Immunopatol**, v. 32, n. 5, p. 178-183, 2009
- ESTRELLA-ALONSO, A. et al. Necrolisis epidérmica tóxica: um paradigma de enfermidade crítica. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 29, n. 4, Oct-Dec- 2017.
- FERNANDES, M. R. et al. Armazenamento e descarte dos medicamentos vencidos em farmácias caseiras: problemas emergentes para a saúde pública. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2020.
- FERREIRA, F.; INÁCIO, F. Patologia associada ao trigo: Alergia IgE e não IgE mediada, doença celíaca, hipersensibilidade não celíaca, FODMAP. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 26, n. 3, p. 171-187, 2018.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas** – 13. ed. - [Reimpr.]. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

KESSLER, A. C. et al. Abordagem das formas graves de farmacodermias. **Acta méd.** Porto Alegre, v. 33, n. 1, p. 6- 12, dez. 2012.

LEÃO, J. Farmacodermias: quando a coceira (prurido) é mais abaixo e quando assusta. 2015. Disponível em:

<https://medicinafontes.blogspot.com/2015/08/farmacodermias-quando-coceira-prurido-e.html>. Acesso em 28/06/21

MATHESON, M.C.; ALLEN, K.J.; TANG, M.L.K. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. **Clinical et Experimental Allergy**. v.42, p.827-51, 2012.

MENEZES, U. P.; CORDEIRO, D. L.; MELO, J. M. L. Aspectos práticos no diagnóstico e manejo das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Braz J Allergy Immunol**, v. 2, n. 3, p. 91-106, 2014.

NOVELINI, L. K. Descarte de medicamentos: desenvolvimento de uma cartilha para conscientização da população. **Revista Científica UNILAGO**, v.1, n.1, p. 1-12, 2018.

PANGRACIO, M. et al. Farmacodermia na sala de urgência. Revista Qualidade HC. Ribeirão Preto, n. 3, fevereiro, 2018.

REGATEIRO, F.; FARIA, E. Mecanismos imunopatológicos das reações de hipersensibilidade a fármacos. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 24, n. 2, p. 62-78, 2016.

RODRIGUES, M. M. A. et al. GradO-o27 Bases biológicas da hipersensibilidade aos antibióticos. **Archives of Health Investigation**, v. 5, 2016.

ROSSI, G. **Aspectos clínicos e dermatoscópicos das farmacodermias**, 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

SANTOS, F. P. et al. Farmacodermia: Identificação dos tipos, medicamentos envolvidos e classes farmacológicas que acometem pacientes internados na clínica dermatológica. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, v.6, n.2, p. 12-17, 2015.

SILVA, L. M; ROSELINO, A. M. F. Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia). Medicina, Ribeirão Preto, **Simpósio: urgências e emergências dermatológicas e toxicológicas**, n. 36, p. 460-471, abr./dez.2003.

SIMONS, F.E.R. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. **World Allergy Organization Journal**, v.7, n.9, 2014.

SOUSA, L. A. O. et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. v. 34, n. 4, p. e00040017, 2018.

VIANA, J. et al. Estudo da Hipersensibilidade a AINEs e Teste de Ativação de Basófilos. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 73, n. 2, p. 293-298, 2015.

World Health Organization (WHO). **The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products**. Geneva: World Health Organization;2002.

YEBRA, C. M.; ROMÁN-CURTO, C.; PÉREZ, P. U. Toxicodermias induzidas por fármacos. **Formación Médica Continuada em Atención Primaria**, v. 15, n. 9, p. 563-572, 2008.