

REPERCUSSÃO DERMATOLÓGICA DAS DROGAS

César D. V. Bernardi *

Humberto A. S. Ponzio **

SINOPSE: De freqüência sempre maior, consequência direta de um arsenal terapêutico dia a dia acrescido de novos fármacos, devem as Reações Adversas às Drogas ser perfeitamente conhecidas, não apenas pelos dermatologistas, mas também pelos clínicos em geral. Representam elas complicações em potencial de qualquer terapêutica empregada, apresentando por vezes consequências extremamente graves.

Assunto de alta relevância na medicina atual, assumem as Farmacodermias, «drug reactions» dos autores de língua inglesa, aspectos cada vez mais importantes pela freqüência com que ocorrem, bem como pela gravidade a que poderão evoluir em alguma de suas manifestações.

Torna-se difícil definir exatamente o que seja uma farmacodermia. As reações adversas às drogas são manifestações indesejáveis e não perfeitamente conhecidas, que podem seguir à administração de determinados agentes terapêuticos.

A erupção por droga é definida como um processo cutâneo ou muco-

cutâneo, decorrente da administração de uma droga ou de seus derivados químicos. O fármaco responsável por esta reação pode ser administrado por ingestão, inalação, injeção ou inoculação. A absorção pode também ocorrer através da pele, mucosas, pulmões, leite materno e transplacentária. O quadro cutâneo por vezes é acompanhado por manifestações sistêmicas de intensidade variável, em certas ocasiões extremamente graves.

As mais variadas drogas podem ocasionar esse tipo de acidente, incluindo hormônios, soros, vitaminas, corantes, veículos desinfetantes, antibióticos, conservantes, substâncias químicas usadas em diagnóstico etc.

1. Classificação

As reações adversas às drogas podem ser subdivididas em alérgicas, não alérgicas e de mecanismo imunitário.

1.1 — Reações não alérgicas

1.1.1 — Efeitos colaterais

* Auxiliar de Ensino da Disciplina de Dermatologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS, Serviço do Prof. Clovis Bopp.

** Doutorando da Faculdade de Medicina da UFRGS, Monitor Voluntário da Disciplina de Dermatologia do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS, Serviço do Prof. Clovis Bopp.

Além da ação farmacológica desejada com fins medicinais, efeitos indesejáveis podem ocorrer como consequência de administração rotineira prolongada. Um exemplo típico de efeito colateral é o resultante da administração prolongada dos glicocorticóides (facies lunar, giba, estrias atróficas etc.).

1.1.2 — Intolerância

É um fenômeno puramente individual, onde pequenas doses de uma droga causam respostas tóxicas anormais em alguns indivíduos. O cinchonismo, que ocorre em alguns pacientes pela ingestão de pequenas doses de quinina, é um exemplo desse tipo de reação.

1.1.3 — Idiossincrasia

Caracteriza-se pela ocorrência de respostas diferentes da ação farmacológica ideal da droga usada, em uma pequena margem da população. Um exemplo dessa reação é a depressão da medula óssea que pode ocorrer com o uso da aminopirina.

1.1.4 — Fenômeno de Sanarelli — Shwartzman

O fenômeno de S. — S. pode excepcionalmente determinar o aparecimento de reações cutâneas do tipo purpúrica, hemorrágica ou necrótica, no decurso de terapêutica por barbitúricos.

1.1.5 — Reação de Jarisch Herxheimer

Ocorre quando uma droga administrada corretamente, provoca, em um primeiro tempo, a exacerbação de lesões existentes ou aparecimento de novas, para posteriormente passar a apresentar seus efeitos farmacológicos ideais. O exemplo mais característico da reação de J. H. é o que sucede com grande frequência no início do tratamento antilúético (febre, cefaléia, artralgias, exacerbação de lesões existentes, após primeira dose do antibiótico). Esta sintomatologia ocorre em média 6 horas após a administração do fármaco, durando algumas horas.

1.1.6 — Balanço ecológico

A expressão «balanço ecológico» designa as alterações das relações normais de equilíbrio entre microrganismos, ou entre estes e o organismo hospedeiro. Esta designação começou a ser empregada após o advento dos antibióticos, glicocorticóides e citostáticos, pois estas substâncias podem alterar o equilíbrio existente entre certos microrganismos, provocando a destruição de alguns e propiciando a proliferação de outros, por vezes patogênicos. Tal fato sucede com frequência pelo uso prolongado das substâncias citadas, expressando-se geralmente pela proliferação exagerada da monília.

1.1.7 — Interferência enzimática

Algumas drogas podem alterar a capacidade enzimática celular, ou competir pelos sistemas enzimáticos. O ouro, o arsênico e outros metais pesados são exemplos típicos.

1.1.8 — Efeito cumulativo

As reações deste tipo decorrem do acúmulo de uma droga administrada durante longo tempo. O arsênico e outros metais pesados podem determinar tal ocorrência.

1.1.9 — Mecanismo Farmacológico tóxico

Pode desenvolver-se em qualquer pessoa que se submeta a uma droga em doses adequadas, por um longo período de tempo. A argiria consequente ao uso da prata e a ocorrência de gangrenas após a ingestão prolongada de ergotamina, são exemplos desse tipo de RAD.

1.1.10 — Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell)

Em 1956, Lyell descreveu este tipo de reação por droga, extremamente grave em sua evolução, de prognóstico muito reservado e muitas vezes de êxito letal. De início geralmente brusco e violento, com eritema difuso, quase generalizado, que evolui rapidamente a extensas áreas de necrose superficial da epiderme e bolhas flácidas. Tanto a pele como as mucosas podem ser acometidas. O estado geral é severamente comprometido, levando o paciente à obnubilação ou coma. O tracto intestinal pode ser lesado, ocorrendo hemorragias acentuadas. O acometimento renal é freqüente e geralmente sadio, podendo ocorrer já na fase de recuperação. A necrose tubular é a lesão renal mais freqüente.

1.1.11 — Fenômeno de liberação de histamina

Certas drogas, em particular a codeína, morfina, atropina, estriquinina e apressolina, provocam eventualmente quedas transitórias da tensão arterial podendo também aumentar a permeabilidade capilar, produzindo cefaléias e urticária.

1.1.12 — Reações por drogas induzidas por fatores genéticos

É conhecimento muito recente que certas reações por droga estão intimamente ligadas a alterações genéticas. Um exemplo característico desse tipo de acidente é a anemia hemolítica aguda causada pela Vitamina K, primaquina e sulfonamidas. Também os anticonvulsivantes podem produzir anemia megaloblástica, decorrente de distúrbios genéticos do metabolismo do ácido fólico.

1.1.13 — Fotossensibilização

De etiopatologia discutida, por muitos autores colocada a parte, quer das reações alérgicas quer das não alérgicas, as fotossensibilizações costumam ocorrer com certa freqüência. Assim sendo, a dimetilclortetraciclina é um exemplo freqüente de desencadeante de fotossensibilizações. Certos indivíduos, fazendo uso deste produto, ao se exporem ao sol (U. V. de 2.800 a 4.000 Å^m), mostram o aparecimento de intenso eritema acompanhado de prurido e sensação de queimadura, localizado exclusivamente nas zonas submetidas à irradiação solar. Com

o afastamento da droga ou dos raios ultra-violetas, o quadro inicia sua regressão, assumindo o eritema uma coloração acastanhada.

1.2 — Reações alérgicas

As reações adversas às drogas, do tipo alérgica, isto é por choque antígeno-anticorpo, não se constituem geralmente por lesões apenas mucocutâneas, mas acompanham-se de febre, artralguas, linfadenopatia, neurites periféricas, envolvimento do aparelho cardíaco-circulatório, rins etc.

Quase todas as drogas conhecidas podem causar reações de intolerância do tipo alérgico. Como a maioria das substâncias químicas empregadas em terapêutica corrente não são protéicas, há necessidade de combinação com uma proteína plasmática.

As drogas macromoleculares, tais como as proteínas e polipéptidos são antígenos de per si. Outrossim, as substâncias de baixo peso molecular são protéicas ou carboidratos, nunca agem como antígenos isoladamente, havendo porém necessidade de se conjugarem com uma proteína orgânica, geralmente plasmática e mais raramente tissular. O resultante da conjugação, denominado hapteno, pode induzir à formação de anticorpos específicos, ao passo que a droga isoladamente, não é capaz.

Vários critérios têm sido adotados para a classificação das reações por droga do tipo alérgica. Alguns extremamente complexos, outros, simplistas em demasia. Baseiam-se qua-

se sempre nos mecanismos imunitários que regem o fenômeno. Em nossa opinião, o critério adotado por Rudolf Baer mostra-se bastante prático para o uso diário, não apresentando as complexidades desnecessárias ao médico prático. Para esse autor, deve-se classificar os acidentes terapêuticos deste grupo tendo em base o lapso de tempo decorrente entre o início da administração da droga e as primeiras manifestações da reação alérgica. Assim sendo, podemos subdividi-las em:

1.2.1 — Reação alérgica imediata.

Ocorre geralmente dentro dos primeiros 60 minutos após a administração do fármaco. O prurido generalizado, a urticária, a dispnéia, o edema de laringe, o estridor, a hipotensão e o choque são os achados característicos deste tipo de acidente. A essa ocorrência extremamente grave, que coloca em risco a vida do paciente, e possui alto índice de letalidade, denominamos reação anafilática.

1.2.2 — Reação alérgica acelerada

Ocorre de 1 a 72 horas após a administração da droga. Geralmente caracteriza-se por prurido difuso e urticária. Raramente encontramos a dispnéia, o estridor e a hipotensão. O edema de laringe pode estar presente, acompanhando o quadro urticariano. Em alguns casos podemos encontrar uma erupção exantemática difusa, ao invés de urticária. Ocasionalmente a sintomatologia ge-

ral pode estar presente, agravando o prognóstico do quadro evolutivo.

1.2.3 — Reação alérgica tardia

É aquela que sucede 3 dias ou mais após o início da droga. Podemos subdividi-la em:

1.2.3.1 — Urticária generalizada e áreas de eritema e edema, os quais podem levar horas ou mesmo dias para regredir.

1.2.3.2 — Urticária recorrente e artralgias, lembrando a doença do sorro, acompanhada eventualmente por edema de laringe. O prurido costuma ser muito acentuado, porém nas lesões fortemente edematosas a queixa mais comum é de dor em queimadura.

1.2.3.3 — Reação exantemática tardia, geralmente morbiliforme ou mais raramente escarlatiniforme, pruriginosa.

1.3 — Reações Adversas às Drogas, como consequência de alterações de mecanismos Imunitários

As primeiras luzes sobre a ocorrência de doenças autoimunes foram levadas a público por Whitfield em 1921, ao dirigir-se à assembléia da Sociedade Britânica de Dermatologia e Sifilografia.

Durante várias décadas o assunto permaneceu apenas no terreno das hipóteses, todavia o acúmulo de observações e fatos evolutivos exóticos

em algumas enfermidades, cada vez mais reforçavam a teoria de doenças autoimunes, autoalérgicas ou de auto-sensibilização. Hoje, apesar do avanço dos conhecimentos clínicos e laboratoriais, muitos fatos permanecem desconhecidos dentro do grupo das afecções autoimunes, não sendo perfeitamente esclarecidas as relações entre as alterações imunológicas e os achados clínicos.

Mackay e Burnet, em excelente e bem documentada monografia, estabelecem seis pontos que delimitam as condições clínicas de uma enfermidade, a fim de que possamos denominá-la de autoimune. E-los: (a) elevada gamaglobulina plasmática; (b) anticorpos demonstráveis contra algum tecido do organismo; (c) depósito de globulinas anormais nos tecidos; (d) característico infiltrado de linfócitos e plasmócitos nos tecidos acometidos; (e) coexistência de envolvimento severo em diversos tipos de tecidos; (f) resposta favorável do processo à terapêutica pelos glicocorticóides.

Dentro do grupo das doenças autoimunes, encontram-se as chamadas colagenoses (lupus eritematoso, esclerodermia, dermatomiosite, artrite reumatóide etc.) e outras afecções em número variável, pois algumas têm sua inclusão neste grupo colocada em dúvida por certos autores.

Alguns fármacos podem, eventualmente, desencadear quadros clínicos laboratoriais idênticos às doenças autoimunes. Esse fato, de conhecimento recente, não é perfeitamente

explicado quanto a sua etiopatogenia, admitindo-se, de forma simplista, que a droga altere o metabolismo celular, condicionada por fatores ainda desconhecidos.

As mais freqüentes Reações Autoimunes conseqüentes ao uso de drogas são discrasias sanguíneas, anemia hemolítica adquirida, agranulocitose e leucopenia (sulfas, mercuriais, metiltiouracil, apressolina, fenobarbital, hidralazina), lupus eritematoso sistêmico (hidralazina, griseofulvina, hidantoína, sulfas, salicilatos, penicilina, clorpromazina, fenilbutazona, trimetadione, tetraciclina, quinina, antihistamínicos, hidrazida, ácido para-amino-salicílico); púrpura trombocitopênica (sulfisoxa-

sol, sulfametoxipiridazina, clorotiazida, hidroclorotiazida, quinina, propiltiouracil e iodetos), púrpuras não trombocitopênicas (sulfas, barbitúricos, quinina e iodetos).

2. — Quadros Cutâneos mais freqüentes nas Reações Adversas às Drogas

Tendo analisado sumariamente os principais mecanismos que motivam a ocorrência das reações adversas pelo emprego de fármacos, vamos de forma resumida, tabular quais os tipos mais frequentes de quadros morfológicos cutâneos, bem como citar as drogas que mais repetidamente os provocam.

Q U A D R O 1

REAÇÕES CUTÂNEAS AS DROGAS E ALGUNS DE SEUS AGENTES CONHECIDOS

EXANTEMAS:

Escarlatiniformes: eritema vivo, mais ou menos generalizado, com edema sensível, seguido de descamação epidérmica lamelar.

Morbiliforme: pequenas manchas eritematosas lenticulares ou numulares (roseoliformes), seguindo-se de escamas furfuráceas; o prurido é quase sempre presente.

Barbitúricos	Metaminodiazepóxido
Clorotiazidas	Griseofulvina
Sulfas	Novobiocina
Clorpromazina	Fenotiazinas
Fenilbutazona	Anticonvulsivantes
Sulfonas	Sais de ouro
Meprobamato	Salicilatos
Quinacrina	Alopurinol
Tiouracil	Penicilinas
Insulina	Estreptomicina
	Tetraciclina

ERITEMA POLIMORFO:

Erupção eritemato-papulosa ou eritemato-vésico-bolhosa, dispondo-se em círculos concêntricos ou anéis (lesão em alvo) (Fig. 1) apresentando colorido vermelho cianótico peculiar, localizando-se especialmente nas extremidades. Subjetivamente provocam dor em queimadura. Os casos graves, com acometimento de mucosas, denominam-se Síndrome de Stevens — Johnson.

Fenotiazinas
Sulfas
Clorpropamida
Fenoltaleína
Griseofulvina

Penicilinas
Derivados Tiazídicos
Antipirina
Salicilatos
Iodetos e brometos



FIGURA 1 — Eritema polimorfo produzido por associação anti-gripal.

ERITEMA NODOSO:

Erupção nodular, de saliência variável, mais palpável que visível, ocorrendo principalmente nas pernas, ao longo da crista tibial. Ao evoluir, tornam-se arroxeados e amarelo-esverdeados, desaparecendo após, sem deixar seqüelas. Subjetivamente as lesões são dolorosas, podendo acompanhar-se de hipertermia e artralgias.

Brometos	Salicilatos
Iodetos	Sulfas
Codéia	Penicilinas
Butazona	Pirazolona

ERITRODERMIAS MEDICAMENTOSAS:

Eritema e edema generalizados; prurido intenso e descamação abundante; unhas e cabelos podem ser seriamente afetados, com onicomadese e alopecia. O estado geral pode achar-se severamente acometido, inclusive pela perda de calor ocasionada pela vaso-dilatação superficial.

Fenilbutazona	Arsenicais
Fenotiazinas	Clorpropamida
Sulfas	Mercuriais
Penicilinas	Sais de ouro
Salicilatos	Actinomicina D
Barbitúricos	Hidantoínas
Alopurinol	Tetraciclina

ERUPÇÃO SEMELHANTE À DO LUPUS ERITEMATOSO AGUDO: (Lupus Erythematosus-Like)

Lesões máculo-eritematosas ou vermelho violáceas, de limites difusos e dimensões variáveis, acometendo o tronco e membros; na face podem apresentar-se em vespertílio. Há ocorrência de artralgia, mialgia, febre e positividade na pesquisa de células L. E.

Alopurinol	Griseofulvina
Hidantoínas	Salicilatos
Penicilinas	Sulfas
Fenotiazinas	Isoniazida
Clorpromazina	Procainamida
Fenibutazona	Trimetadione

ECZEMAS:

Caracterizam-se pela ocorrência isolada ou concomitante, conforme a fase evolutiva, dos seguintes elementos: eritema, edema, vesículas, escamas, liquenificação e prurido. Entre esses as vesículas constituem elemento fundamental.

Penicilinas	Meprobamato
Estreptomicina	Clorpromazina

Novobiocina	Sulfas
Quinacrina	Tiamina
Procaína (e outros anestésicos locais)	Formaldeído
Prometazina	Neomicina
Efedrina	Resorcina

VÉSICO-BOLHOSAS:

Vesículas ou bolhas, ocorrendo principalmente no tronco e membros. As bolhas são tensas, semi-esféricas, de conteúdo claro citrino, às vezes hemorrágico (Fig. 2); infeccionam-se com freqüência, apresentando secreção purulenta. Eventualmente ao romperem, podem mostrar soalho fracamente vegetante (Fig. 3).



FIGURA 2 — Lesão bolhosa pelo uso de fenobarbital.



FIGURA 3 — Iododerma produzido por xarope contendo iodeto de potássio.

Brometos	Salicilatos
Iodetos	Fenoltaleína
Barbitúricos	Aloína (purgativo)
Arsênio	Mercúrio

ACNEIFORME:

Erupção papulosa ou pápulo-pustulosa, localizando-se predominantemente na face e nas regiões médio torácicas, zonas denominadas seborréicas (Fig. 4).

Brometos	ACTH
Iodetos	Corticosteróides
Cianocobalamina	Anovulatórios



FIGURA 4 — Erupção acneiforme pelo uso de corticosteróides.

REAÇÕES DE FOTOSSENSIBILIDADE:

Reações eritematosas, exzematosas, urticariformes, vésico-bolhosas ou liquenóides, ocorrendo essencialmente em áreas expostas à luz, acompanhando-se de prurido ou sensação de queimadura.

Sulfas	Derivados Tiazídicos
Sulfoniluréia	Tetraciclina (dimetilclor-tetraciclina)
Fenotiazinas	Griseofulvina
Antimaláricos	6 Mercaptopurina

ERITEMA PIGMENTADO FIXO:

Manchas eritematosas ou eritemato-violáceas que adquirem pigmenta-

ção ardosiada, tornando-se escuras (Fig. 5). Persistem por tempo variável e reaparecem no mesmo local, cada vez que a droga é utilizada.

Fenolftaleína	Tetraciclina
Salicilatos	Antipirina
Sulfas	Quinidina
Barbitúricos	Meprobamato
Fenilbutazona	Anovulatórios
Fenacetina	Sais de ouro



FIGURA 5 — Eritema pigmentado fixo pelo uso de dipirona.

PÚRPURAS MEDICAMENTOSAS:

Máculas vermelhas, que não desaparecem à vitro pressão (Fig. 6), de dimensões variáveis, petéquias e equimoses, ocorrendo em qualquer parte do corpo, que regridem após a suspensão do agente causal tornando-se pardacentas e desaparecendo sem deixar seqüelas. Podem evoluir de forma grave, com lesões generalizadas e hemorragias mucosas profusas.

Carbamidas

Clorpromazina

Barbitúricos
ACTH
Corticosteróides
Iodetos
Meprobamato
Sulfas
Sulfoniluréias

Sais de ouro
Quinidina
Clorotiazida
Griseofulvina
Penicilina
Tetraciclina
Salicilatos



FIGURA 6 — Púrpuras medicamentosas devido ao uso de aspirina.

LIQUENÓIDES:

Espessamento da pele com acentuação das estrias. Podemos encontrar pápulas poligonais, achatadas, com brilho característico e prurido intenso (semelhante ao líquen plano).

Cloroquina	PAS
Quinacrina	Derivados Tiazídicos
Quinidina	Ouro
Clordiazepóxido	Difenil-hidantoína

URTICARIFORMES:

Pápulas ou placas edematosas, de coloração esbranquiçada, rosada, ou eritematosas, intensamente pruriginosas e de duração fugaz. Não deixam seqüelas.

Penicilinas	Fenotiazinas
Tetraciclina	ACTH — Corticosteróides
Salicilatos	Cloranfenicol
Barbitúricos	Enzimas
Opiáceos	Insulina
Fenoltaleína	Sulfas
Griseofulvina	Estreptomicina
Anovulatórios	Isoniazida
Bromossulfaleína	Nitrofurantoina
Hidantoínas	Eritromicina
Iodetos	Tiouracil
Clordiazepóxido	Meprobamato

ALOPECIA:

Aqui encontramos perda generalizada ou difusa dos pelos, podendo ser reversível ou não, restrita ao couro cabeludo ou universal.

Anticoagulantes	Sais de selênio
Antimetabólitos	Triparanol
Agentes alquilantes	Quinacrina
Citostáticos	Vincristina
Corticosteróides	Andrógenos
	Vitamina A (Superdosagem)

ACROMOTRIQUIA (LEUCOTRIQUIA):

É a despigmentação total ou parcial dos pelos.

Cloroquina

DISCROMIAS:

Aqui encontramos as melanoses medicamentosas, manifestando-se por pigmentação circunscrita ou difusa em diferentes regiões.

Cloroquina
Arsenicais

Clorpromazina
Hidantoína

PORFIRIA:

Erupções vesiculosas, eczematosas e bolhosas, decorrentes do aumento do teor de porfirina no sangue. As lesões decorrem de fotossensibilização pela porfirina.

Cloroquina
Griseofulvina

Barbitúricos

ICTIOSIFORMES:

Xerodermia (secura da pele) e presença de escamas translúcidas ou hiperpigmentadas.

Butirofenona
Ácido nicotínico

Triparano!
Vitamina A (Superdosagem)

NECROSE EPIDÉRMICA TÓXICA:

Semelhante ao síndrome de Stevens — Johnson, porém de evolução muito mais grave, cujas lesões evoluem a eritema generalizado e daí a necrose epidérmica, com importante comprometimento do estado geral (semelhante a um grande queimado). Óbito letal em bom número de casos (Fig. 7).

Aminopirina
Barbitúricos
Hidantoínas
Fenilbutazona
Tolbutamida

Penicilinas
Sulfas
Tetraciclina
Salicilatos

Tendo relacionado quais os quadros cutâneos mais encontrados nas reações adversas por drogas, julgamos de absoluto interesse prático enumerarmos os fármacos mais comumente empregados, com suas designações fantasia e o tipo de quadro cutâneo que podem provocar.



FIGURA 7 — Necrose epidérmica tóxica pelo uso de sulfametoxipiridazina.

Q U A D R O 2

DROGAS COMUMENTE USADAS, SUAS APRESENTAÇÕES COMERCIAIS e o TIPO DA ERUPÇÃO QUE PODEM CAUSAR (*)

D R O G A	APRESENTAÇÕES	E R U P Ç Õ E S
Aspirina (e outros salicilatos, incluindo o ácido para amino salicílico)	AAS, Melhoral, PAS, Apassal, Aspirina etc.	Eritema polimorfo, urticariformes, exantema e eritema nodoso, eritema pigmentado fixo e vésico-bolhosas púrpuras e necrose epidérmica tóxica.

Cloranfenicol	Cloranfenicol, Quemimetina, Cloromicetina, Sintomicentina etc.	Urticariformes, exantemas e eczemas.
Clordiazepóxido	Librium	Urticariformes, exantemáticas e liquenóides.
Clorotiazidas	Clorana, Clotride, Diclortride, Drenol, Esi-drex, Salurin etc.	Eritema poliformo, liquenóides, púrpuras e fotossensibilidade
Clorpromazina (e outros derivados fonotiazínicos)	Ampticil, Fenegan etc.	Urticariformes, exantemáticas, eczematosas, alterações pigmentares, púrpuras, fotossensibilidade, eritema polimorfo, eritrodermia e lupus erythematosus like.
Codeína	Paracodina, Bromodeína, Ibel, Pentofen etc.	Urticariformes Exantemáticas.
Difenil-hidantoína	Epelin, Hidantal, Trinuride.	Exantemáticas, eritrodermia, lupus erythematosus-like, necrose epidérmica, eritema polimorfo.
Griseofulvina	Grifulvin MC, Griso-vin, Sporostatin	Eritema, polimorfo, exantemáticas, lupus erythematosus-like, fotossensibilidade, purpúricas, urticariformes e porfíria medicamentosa.
Hidrazida do ácido isonicotínico (INH)	Hidrazida, Hidrassal, Nicizina, Tisiodrazida etc.	Exantemáticas, urticariformes e acneiformes
Meprobamato	Equanil, Hartol, Mil-town etc.	Urticariformes, exantemáticas, eczematosas e purpúricas.
Penicilinas	Diversas	Urticariformes, exantemáticas, eczematosas, eritema polimorfo e nodoso, eritrodermia, lu-

		pus erythematosus-like, purpúricas e vésico-bolhosas.
Fenobarbital (e outros barbitúricos).	Luminal, Gardenal, Nembutal, Brietal, etc. (cuidar associações com anorexígenos e antiálgicos).	Eczematosas, urticariformes, eritrodermia, eritema pigmentado fixo, porfiria medicamentosa, eritema polimorfo e necrólise epidérmica tóxica.
Fenolftaleína	Lacto-purga, Agarol, Veracolate etc.	Eritema pigmentado fixo, urticariformes e vésico-bolhosas.
Fenilbutazona	Butazona, Butazolidina, Butapirin, Sterazolidin, Irgapirin etc.	Exantemáticas, eritrodermia, eritema pigmentado fixo, lupus erythematosus-like, eritema nodoso.
Estreptomicina	Estreptomicina (Majer, Squibb, Fontoura-Wyeth, Panquímica etc.	Exantemáticas, urticariformes e eczematosas.
Sulfas	Diversas	Exantemáticas, urticariformes, eczematosas, eritema polimorfo, eritrodermia, necrose epidérmica, eritema pigmentado fixo, lupus erythematosus-like, fotossensibilidade, purpúricas.
Tetraciclina	Diversas	Fotossensibilidade, urticariformes, exantemáticas, eczematosas, eritrodermias e eritema pigmentado fixo.
Iodetos	Iodeto de Potássio, Iodepol, Iodetal, MM Expectorate, Iodinjectol, etc.	Aceiformes, eritema polimorfo e nodoso, eritrodermia, purpúricas, urticariformes, vésico-bolhosas.

Anovulatórios

Diversas

Aceiformes, urticariformes e eritema pigmentado fixo.

ACTH e Corticosteróides

Diversas

Aceiformes, urticariformes e purpúricas.

(*) ADAPTADO DE DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE

Fitzpatrick, T.B.; Arnt, K.A.; Clark Jr., W.H.; Einsen, A.Z.; Van Scott, E.J.; Vaugan, J.H. — Dermatology in general medicine. USA, McGraw-Hill, 1971. p. 1303.

3. — Diagnóstico

O diagnóstico de uma farmacodermia muitas vezes torna-se um verdadeiro desafio ao dermatologista e em particular ao clínico geral.

Além dos aspectos intuitivos que podem alertar a um clínico experiente, cada critério a seguir enumerado sugeridos por Herman Beerman, deve sempre ser levado em conta ao suspeitarmos de uma reação adversa por droga, em particular das pertencentes ao grupo de mecanismo alérgico.

3.1 — A mesma droga é capaz de produzir diferentes reações cutâneas em diferentes indivíduos, ou no mesmo, em épocas diversas.

3.2 — Substâncias químicas de ação farmacológica diversa podem produzir quadros cutâneos idênticos.

3.3 — O quadro morfológico cutâneo é inteiramente diverso dos resultados farmacológicos normais ou tóxicos da droga.

3.4 — A maioria dos acidentes o-

corre em indivíduos predispostos, sendo portanto imprevisíveis, independentemente do aumento das doses, não surgindo na grande massa de pacientes submetidos à terapêutica.

3.5 — Como já vimos anteriormente, não devemos nunca esquecer que o desencadeamento do quadro alérgico é independente do tempo de administração do fármaco. Assim a erupção poderá seguir-se de imediato ao uso do medicamento, como poderá ocorrer após anos de uso com ótima tolerância.

3.6 — Certos medicamentos de uso popular não são encarados como «remédios» por grande número de pacientes, havendo portanto a necessidade de, nestes casos, fazermos uma cuidadosa anamnese em relação às possíveis drogas ingeridas, não esquecendo nunca, que, entre os produtos mais populares e difundidos, estão aqueles que, com grande frequência, desencadeiam reações alérgicas.

3.7 — Lembrar sempre que a substância química pode ser absorvida

pelas mais diversas vias: oral, parenteral, contacto cutâneo, inalação, instilação, inserção (retal, vaginal) etc.

3.8 — Termos sempre em mente o fato de ocorrerem reações cruzadas entre drogas de um mesmo grupo farmacológico ou que apresentem radicais químicos idênticos.

3.9 — O quadro dermatológico pode, eventualmente, ser sugestivo de certas drogas (quadro 1), como é o caso da intensa fotossensibilização provocada pela dimetilelortetraciclina, porém, nunca é uma regra.

3.10 — A retirada e a posterior exposição ao fármaco, pode provocar o reaparecimento do quadro cutâneo, em especial nas RAD de mecanismo alérgico. Nesta última circunstância, a reexposição à droga é uma medida arriscada, podendo levar a sérios acidentes, inclusive fatais.

3.11 — Certas erupções podem desenvolver-se lentamente e manter-se por longo tempo após a suspensão do fármaco, tal como sucede com o iododerma e o bromoderma.

3.12 — Em algumas circunstâncias, o quadro cutâneo pode ocorrer vários anos após o uso da droga. Tal situação ocorre com o uso do arsênico (queratomas arsenicais e carcinomas) e prata (argíria).

3.13 — Os testes de sensibilização têm aplicação reduzida em nosso meio, quer pela dificuldade de obtenção de antígenos apropriados, quer

pela relatividade dos resultados auferidos. Se nos eczemas de contacto são muito úteis na identificação do contactante, nas RAD em geral nem sempre são eficazes em suas respostas. Eventualmente o teste de contacto, tipo «patch test», utilizando-se a droga suspeita, poderá oferecer um resultado elucidativo por sua positividade, porém um resultado negativo não elimina a possibilidade de que a droga suspeita seja o alérgeno. Os testes intradérmicos e por escarificação oferecem riscos, em particular nas RAD por mecanismo alérgico, pois o seu emprego poderá desencadear um processo reacional extremamente grave.

4. — Prevenção das Reações Adversas per Drogas

É extremamente difícil prevenirmos as RAD, mormente em decorrência do avanço, da terapêutica moderna. Com a introdução diária de novos fármacos, torna-se cada vez maior o número de substâncias químicas ao dispor dos clínicos. Assim sendo, a possibilidade de intolerância a drogas aumenta cada vez mais, pois devemos levar em conta a complexidade química dos novos produtos, alguns deles dotados de notáveis efeitos terapêuticos, mas, por outro lado, de acentuada gama de para efeitos.

Deste modo, ao formularmos uma indicação terapêutica, devemos sempre levar em conta os riscos que estamos correndo, tanto maiores quanto mais complexa a estrutura química do fármaco, e mais recente tiver

sido a sua introdução no arsenal terapêutico, pois menos conhecidos serão seus efeitos colaterais.

Ao administrarmos uma droga, torna-se necessário um conhecimento completo, não apenas de suas ações farmacológicas normais, mas também de seus efeitos tóxicos e das eventuais reações adversas, paradoxais, que possam provocar.

Certas medidas acauteladoras deverão sempre ser tomadas, em particular em relação ao paciente que informa ter sofrido reações de intolerância a algum medicamento. Nesses casos o cuidado deverá ser minucioso, pois não basta identificarmos pela anamnese qual a droga responsável pelo episódio passado, mas principalmente levarmos em conta a possibilidade de sensibilização cruzada com fármacos de grupos químicos similares.

Para todo o indivíduo que refira em seu passado um acidente terapêutico, quer tenha sido uma reação adversa de mecanismo não alérgico a prudência e o bom-senso recomendam que não seja repetido o uso da droga responsável ou de substâncias similares, do mesmo grupo químico.

5. — Tratamento

O tratamento das farmacodermias decorre, antes de mais nada, de um diagnóstico o mais preciso possível. De forma clara e sucinta vamos destacar os aspectos mais importantes a encarar diante de um portador de RAD.

5.1 — Procurar, através da anamnese, a informação sobre o uso de algum fármaco. Uma vez detectado, suspendê-lo de imediato. Nos casos em que o indivíduo esteja fazendo uso de dois ou mais medicamentos, a conduta ideal é a supressão de todos. Nesta última hipótese não é aconselhável, como pareceria, suspender apenas aqueles que a estatística nos mostra serem os responsáveis pela maior frequência das RAD.

5.2 — Avaliação completa, clínico-laboratorial do paciente. Este cuidado é indispensável, pois devemos levar em conta que alguns processos, mesmo não sendo de mecanismo alérgico, como é o caso da Necrólise Epidérmica Tóxica, são de extrema gravidade, com evolução letal em grande número de casos. Nas RAD de mecanismo alérgico, mais indispensáveis tornam-se os cuidados referidos neste item.

5.3 — Como decorrência da perfeita avaliação clínico-laboratorial, devemos prestar todos os atendimentos necessários revelados através daquela conduta: controle da tensão arterial, re-hidratação, reposição de eletrólitos, alívio do prurido etc.

5.4 — Nos casos graves, em particular de mecanismo alérgico, além das medidas acima citadas, pode tornar-se necessário recorrer a transfusões sanguíneas ou de plasma, oxigênio, traqueostomia nos casos de edema de glote, etc... Quando ocorrer tosse intensa, dispnéia ou crises asmátiformes, a aminofilina poderá oferecer controle da situação, empre-

gada por via endovenosa. O uso de sedativos pode ser de grande proveito, porém devemos usá-los com parcimônia, dado o risco das sensibilizações cruzadas. Os antitérmicos e antiálgicos deverão ser empregados somente em condições extremas, pois estão colocados entre as substâncias que freqüentemente desencadeiam RAD.

5.5 — Os glicorticóides apresentam notável valor para reduzir os efeitos inflamatórios das RAD, sendo empregados especialmente naquelas com acometimento cutâneo muito extenso ou em casos de severo acometimento geral. Esquemáticamente, poderemos dizer que seu emprego é justificado em todas as RAD de mecanismo alérgico, e algumas RAD de mecanismo não alérgico ou imunológico, como é o caso da Necrólise Epidérmica Tóxica e do fenômeno de Sanarelli-Shwartzman.

5.6 — Os cuidados locais, devem sempre ser minuciosos, em relação às lesões muco-cutâneas, pois, na maioria das vezes, são extremamente desagradáveis e incomôdas ao enfermo. Além do mais, em certos processos onde ocorre formação de bolhas ou extensas áreas de necrose da epiderme, tal como no Síndrome Lyell, pode ocorrer facilmente infecção secundária ou deslocamento de vastas áreas de epitélio, deixando grandes superfícies erodadas, exsudativas, fatos estes que irão contribuir para o agravamento no quadro clínico, piorando portanto o prognóstico.

RESUMO: Faz-se uma revisão das Farmacodermias, subdividindo-se em mecanismo não alérgico, alérgico e autoimune. Cada grupo é analisado quanto aos modos mais freqüentes de desencadeamento. Relacionam os quadros cutâneos mais encontrados nas reações adversas aos fármacos, com seus respectivos nomes fantasia, que determinam. Chamam a atenção para as dificuldades diagnósticas ocasionalmente encontradas, dos critérios necessários e indispensáveis ao diagnóstico de uma RAD. São citados os cuidados a serem tomados na prevenção de uma farmacodermia, bem como terapêutica a ser adotada diante de um acidente desse tipo. Enfatizam a importância de não re-expormos um paciente à droga que já tenha provocado complicações, e ainda os cuidados com a possibilidade de sensibilização cruzada por drogas de um mesmo grupo químico.

SUMMARY: The Authors make a revision of the Drug Eruptions (Dermatitis Medicamentosa). Classifying them according to the mechanism in allergic, non-allergic and auto-immune. They relate the cutaneous manifestations most frequently found as well as the drugs, with their respective commercial names, that most commonly cause them. They call attention to the diagnostic difficulties sometimes found and mention the criterious necessary, and indispensable, for the diagnosis of the Dermatitis Medicamentosa. They also mention the necessary care for the pre-

vention of the drug eruption, as well as the therapy used in this disorder. They emphasize the importance of avoiding the use of any drug that had

already caused eruption, as well as the caution with the possibility of a crossed sensibilization between drugs of the same chemical group.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — BAER, Rudolf L. & LEVINE, Bernard B. «Adverse cutaneous reaction to drugs.» In: FITZPATRICK, Thomas B. et alii. *Dermatology in general medicine*, New York, McGraw-Hill, 1971, cap. 21, p.1281-314.
- 2 — BECHELLI, Luiz M. & CURBAN, Guilherme V. «Dermatoses medicamentosas; erupções por drogas» In: ... *Compêncio de dermatologia*, São Paulo, Atheneu, 1967, cap. 7, p.99-107.
- 3 — BEERMAN, Herman; KIRSBAUM, Bernard A; CRIEP, Leo H. «Adverse drug reactions» In: CRIEP, Leo H. *Dermatologic allergy; immunology, diagnosis, management*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1967, cap. 27, p.189-244.
- 4 — BELFANTI, Joseph A. *Immunology*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1971.
- 5 — KOPF, Alfred W. & ANDRADE, Rafael, ed. «Drug reactions» In: ... *The Year Book of dermatology*, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970, cap. 6, p.125-34.
- 6 — LACAZ, Carlos S. et alii. *Doenças iatrogênicas*, 2.ed. São Paulo, Savvier, 1970.
- 7 — MACKAY, I.F. & BURNET, F.M. *Autoimmune diseases*. Springfield, Charles C. Thomas, 1963.
- 8 — PARISH, W.E. «Allergy» In: ROOK, Arthur; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.C. *Textbook of dermatology*, Oxford, Blackwell, 1968, v.1, cap. 10, p.158-85.
- 9 — ROOK, Arthur & ROWELL, N.R. «Drug reactions» In: ROOK, Arthur; WILKINSON, D.S.; EBLING, F.J.C. *Textbook of dermatology*. Oxford, Blackwell, 1968, v.1, cap. 16, p.362-96.
- 10 — SHERMAN, William B. «Allergy to drugs in general» In: PRIGAL, Samuel J., ed. *Fundamentals of modern allergy*. New York, McGraw-Hill, 1960, cap. 46, p.438-41.

- 11 — THIERS, Henry. Manuel d'allergologie. Paris, Masson, 1966.
- 12 — WHITFIELD, Arthur. Some ponts in the actiology of skin diseases. *The Lancet*, 2:122-8, July 16, 1921.
- 13 — WINDHORST, Dorothy Baker. «Autoimmunity» In: CRIEP, Leo H. Dermatologic allergy: immunology, diagnosis, management. Philadelphia, W.B. Saunders, 1967. cap. 48, p.457-80.