

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Mafalda Araújo Machado

Toxidermias em idade pediátrica

Cutaneous adverse drug reactions in children

março, 2017

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mafalda Araújo Machado
Toxidermias em idade pediátrica
Cutaneous adverse drug reactions in children

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Dermatologia e Venerologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr^a Maria João Cruz

E sob a Coorientação de:

Prof. Alberto Mota

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia

março, 2017

FMUP

Eu, Mafalda Araújo Machado, abaixo assinado, nº mecanográfico 201108629, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mafalda Araújo Machado

NOME

Mafalda Araújo Machado

NÚMERO DE ESTUDANTE

201108629

E-MAIL

mafaldaamachado@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Dermatologia e Venerologia

TÍTULO MONOGRAFIA

Toxidermias em idade pediátrica / Cutaneous adverse drug reactions in children

ORIENTADOR

Drª Maria João Cruz

COORIENTADOR (se aplicável)

Prof. Alberto Mota

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Mafalda Araújo Machado

Aos meus pais, Fernanda e Belmiro

À minha irmã, Sara

“Toxidermias em idade pediátrica”

“Cutaneous adverse drug reactions in children”

Artigo de Educação Médica Contínua

Mafalda Machado¹, Dr^a Maria J. Cruz², Doutor Alberto Mota³

¹Aluna do Mestrado Integrado de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

²Docente de Dermatologia e Venerologia, Licenciada em Dermatologia e Venerologia no Centro Hospitalar de São João

³Mestre de Dermatologia e Venerologia no Centro Hospitalar de São João

Serviço de Dermatologia e Venerologia do Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

Autor

Mafalda Araújo Machado

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

mafaldaamachadogmail.com

Toxidermias em idade pediátrica

Resumo

As toxidermias em idade pediátrica são muito frequentes, contudo existem características específicas desta faixa etária pouco estudadas. Estas diferem das toxidermias do adulto em termos de apresentação clínica, fármacos implicados, prognóstico e tratamento. O seu reconhecimento precoce e suspensão do fármaco causador são de extrema importância para diminuição do risco de morbimortalidade.

O objetivo deste trabalho é rever as principais características que diferenciam as toxidermias da criança das do adulto, de forma a facilitar o seu reconhecimento e perceber como a sua investigação pode ser melhorada.

Palavras-chave: Toxidermia; Criança; Pediatria; Reação adversa medicamentosa.

Abstract

Cutaneous adverse drug reactions (CADRs) are very common during childhood, although there are still some characteristics that need to be studied. CADRs in children differ from those in adults in terms of clinical presentation, medications involved, prognosis and treatment. Its prompt diagnosis and suspension of the causing medication is extremely important to reduce the morbimortality associated with these cutaneous reactions.

The aim of this study is to review the characteristics that differentiate CADRs in children from those in adults, in order to help its recognition and understand how its investigation can be improved.

Key-words: Cutaneous adverse drug reaction; Child; Pediatrics; Adverse drug reaction.

Introdução

As reações adversas medicamentosas (RAMs) são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como respostas nocivas e não intencionais a um fármaco e que ocorrem com doses normalmente toleradas pelo Homem. ⁽¹⁾ Um estudo conduzido em cinco países demonstrou uma incidência de RAMs de cerca de 16,5% em crianças hospitalizadas. ⁽²⁾

As toxidermias são os efeitos adversos medicamentosos mais frequentes, tanto em adultos como em crianças, estando estimado que cerca de 2,5% das crianças que são tratadas com um fármaco e 12,5% das que tomam um antibiótico irão manifestar uma toxidermia. ^(1, 3) Felizmente, as manifestações mais graves são raras e estão associadas a taxas de mortalidade mais baixas na idade pediátrica em comparação com o adulto, mas são ainda assim uma importante fonte de morbimortalidade. ⁽⁴⁾

Durante muitos anos os ensaios clínicos em crianças foram negligenciados e apenas há cerca de uma década surgiu regulamentação europeia que obriga à formulação de um plano de investigação pediátrica para todos os novos fármacos que visam a administração em idade pediátrica. ⁽⁵⁾ De facto, estima-se que cerca de 50% a 90% dos fármacos utilizados em crianças não estão estudados nesta faixa etária. ⁽⁶⁾ Ainda assim, os ensaios clínicos em crianças são neste momento limitados e, portanto, a farmacovigilância tem um papel preponderante na prevenção de efeitos adversos, através dos sistemas de notificação espontâneos. ^(5, 7) Contudo, este método é limitado pela falta de notificações quer por parte dos profissionais de saúde quer dos cuidadores. ^(5, 8)

É ainda importante notar que as toxidermias em idade pediátrica têm particularidades especiais que as distinguem das toxidermias do adulto. Em primeiro lugar, as crianças são mais suscetíveis do que os adultos a erros de dosagem. ⁽⁹⁾ Em

segundo lugar, os fármacos mais frequentemente causadores de reações adversas nas crianças são diferentes dos dos adultos, porque também as patologias mais frequentes na idade pediátrica diferem das do adulto, verificando-se uma maior proporção de doenças infecciosas e doenças do foro neurológico (epilepsia).⁽⁶⁾ Em terceiro lugar, a farmacodinâmica e farmacocinética dos fármacos é muito diferente na idade pediátrica e, portanto, nem sempre os resultados obtidos para a população adulta podem ser extrapolados para as crianças.⁽⁶⁾ Por último, nas crianças frequentemente outras doenças mimetizam toxidermias, nomeadamente os exantemas víricos, o que constituiu um enorme desafio de diagnóstico.⁽⁹⁾

Torna-se assim essencial sensibilizar os profissionais de saúde para a importância do reconhecimento precoce das diferentes toxidermias que afetam a população pediátrica e para a sua notificação regular, de forma a aumentar a segurança do uso de fármacos nesta faixa etária.⁽⁵⁾

Métodos

Neste trabalho foi efetuada uma revisão sobre as toxidermias pediátricas de forma a perceber quais são as principais diferenças encontradas entre esta população e a população adulta, principalmente nas vertentes de apresentação clínica, fármacos mais frequentemente implicados e tratamento.

1. Fisiopatologia das toxidermias

Os efeitos adversos dos fármacos podem ser de tipo A (aumentados), quando resultam de um efeito esperado do fármaco tendo em conta o seu mecanismo de ação. Podem ser causados por overdose, interações farmacológicas, efeito cumulativo, entre outros. ⁽¹⁰⁾ Já as reações adversas de tipo B (idiossincráticas) resultam de uma resposta imunologicamente mediada e são efeitos não esperados do fármaco. ⁽⁹⁻¹¹⁾ Para além destas, consideramos ainda as reações de tipo C, que decorrem de exposições prolongadas e cumulativas, as reações de tipo D que são muito tardias (como a carcinogénese), as reações de tipo E que se desenvolvem após a suspensão do fármaco e as reações de tipo F que correspondem à falência terapêutica. As reações idiossincráticas (de tipo B), também designadas de reações de hipersensibilidade são o foco deste artigo. ⁽¹¹⁾

Teoricamente qualquer fármaco pode causar hipersensibilidade, contudo alguns fármacos estão mais frequentemente envolvidos na génese destas reações. Fatores como a ativação imunológica de base, a dose, a duração do tratamento, o género e a predisposição imunogénica parecem ter um papel muito importante na patogénese da hipersensibilidade a um fármaco. ⁽¹¹⁾ As crianças são mais suscetíveis a desenvolverem reações idiossincráticas devido a diferenças no metabolismo do fármaco. ⁽¹²⁾ Por exemplo, estas apresentam um risco maior de desenvolver reações adversas à lamotrigina pelo facto do seu sistema enzimático do citocromo ser mais rápido e a glicuronação mais lenta, já que a lamotrigina é maioritariamente excretada por glicuronação. ⁽¹⁰⁾

Por outro lado, atualmente, está a ser cada vez mais estudada a predisposição genética associada ao antigénio leucocitário humano (HLA), como forma de rastreio e prevenção de reações idiossincráticas (Tabela 1). O HLA-B75 tem sido reconhecido como fator de risco para síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) induzida pela carbamazepina na população asiática. O alelo HLA-B*15:02 é

o mais estudado, mas parece que os alelos HLA-B*15:08, HLA-B*15:11 e HLA-B*15:21 também estão associados. ⁽¹³⁾ Na verdade esta predisposição aumentada verifica-se também para a fenitoína e lamotrigina. ⁽¹⁴⁾ Já na população caucasiana e japonesa, o alelo preponderante parece ser o HLA-A*31:01, podendo esta hipersensibilidade manifestar-se tanto como SSJ/NET, síndrome de hipersensibilidade a fármacos (DRESS) ou exantema maculopapular. ⁽¹⁴⁾ Um estudo recente liderado por Amstutz et al., procurou averiguar se existia uma associação entre estes alelos e as reações de hipersensibilidade causadas pela carbamazepina na população pediátrica, verificando que o HLA-A*31:01 estava associado a um aumento da frequência de DRESS e exantema maculopapular, enquanto que o alelo HLA-B*15:02 estava associado apenas ao aparecimento de SSJ/NET. ⁽¹⁵⁾ Ainda assim, verifica-se que a maioria destes alelos não são necessários nem suficientes para causarem reações de hipersensibilidade, demonstrando assim o longo caminho a percorrer na área da farmacogenética para que esta possa ser realmente útil na prática clínica. ⁽¹⁵⁾

2. Apresentação das toxidermias

A toxidermia mais frequente na idade pediátrica é o exantema maculopapular ^(9, 16-18) Ainda assim, um estudo levado a cabo por Dilek et al. que analisou retrospectivamente os dados de três hospitais universitários, observou que a urticária associada a angioedema surgia em 51,6% dos casos, seguida do exantema maculopapular em 30,3% e do eritema multiforme em 5,7% dos casos. ⁽¹⁾

2.1. Exantema maculopapular

O exantema maculopapular é a toxidermia mais frequentemente encontrada na idade pediátrica, constituindo uma reação de hipersensibilidade tipo IV. ^(9, 11, 16-18) Caracteriza-se pelo aparecimento de máculas e pápulas eritematosas com início habitualmente no tronco e evolução centrífuga simétrica, geralmente com prurido associado. As lesões cutâneas aparecem normalmente 7 a 14 dias após a exposição ao fármaco. ^(16, 18)

Os principais fármacos responsáveis nesta população são os β -lactâmicos, seguidos de outros antibióticos e antiepiléticos. ⁽¹⁶⁾ Para além disso verificou-se a existência de uma associação entre a infeção pelo vírus Epstein-Barr e a utilização de ampicilina e a probabilidade de desenvolver esta toxidermia; associação essa que se verifica maioritariamente na idade pediátrica. ^(18, 19)

Trata-se de uma toxidermia autolimitada, pelo que geralmente a descontinuação do fármaco é suficiente para que as lesões regridam. ⁽¹⁶⁾

2.2. Urticária

Na maioria dos estudos conduzidos em crianças, a urticária foi a principal ou a segunda mais frequente toxidermia encontrada, representando cerca de metade dos casos de toxidermia nesta faixa etária. ^(1, 16, 18)

Esta toxidermia é uma reação de hipersensibilidade tipo I que surge nas primeiras 2 semanas de exposição ao fármaco e as lesões, individualmente, desaparecem em 24 a 48 horas, sem deixar cicatriz. ^(9, 11, 16, 17, 20, 21)

Nas crianças é muito frequente o aparecimento concomitante de angioedema (periorbital, mãos, pés, genitais, mucosas). O prurido, contudo, é inconstante e as lesões anulares e policíclicas gigantes também não são frequentes nesta faixa etária ao contrário da população adulta. ⁽⁹⁾

A urticária induzida por fármacos pode ter patogénese imunológica – mediada pela IgE - mais frequentemente induzida por penicilinas, ou patogénese não imunológica - ação direta do fármaco nos mastócitos – como a que se verifica com os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), opióides e agentes de contraste. ⁽²²⁾

2.3. Eritema multiforme / Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica

O eritema multiforme (EM) é uma reação aguda, autolimitada, de hipersensibilidade tipo IV, caracterizada por pápulas em forma de alvo, simétricas e de distribuição acral e facial, que pode estar ou não associada ao envolvimento das mucosas. O EM tem sido associado à SSJ e à NET como uma manifestação mais ligeira de um contínuo que engloba estas três toxidermias. ^(9, 11, 18, 23) Na verdade, particularmente na idade pediátrica esta associação faz sentido, uma vez que ao contrário da idade adulta em que a maioria dos casos de EM decorrem de hipersensibilidade a microorganismos exogénos, na idade pediátrica os fármacos são reportados como a causa em 46% dos casos. A penicilina e os AINES são os fármacos mais frequentemente envolvidos. ⁽²⁴⁾

Por sua vez, a SSJ e a NET são toxidermias raras mas graves, com taxas de mortalidade de 5% para a SSJ e que podem chegar aos 30-50% para a NET, na população geral. ⁽⁴⁾ Caracterizam-se por um extenso descolamento da epiderme, classificando-se

como SSJ quando acomete menos de 10% da superfície corporal, NET quando envolve mais de 30% e overlap SSJ/NET quando afeta entre 10 a 30%. (3, 23)

A taxa de mortalidade da SSJ/NET em crianças é inferior à observada nos adultos, contudo verifica-se que a percentagem de complicações a longo-prazo (como sequelas oculares) é superior em idade pediátrica, assim como a taxa de recorrência. (16, 25, 26)

Os pacientes manifestam geralmente uma fase prodrômica que se assemelha a uma infeção do trato respiratório superior, 1 a 3 dias antes do aparecimento das lesões cutâneas.⁽¹⁶⁾ As primeiras lesões aparecem como máculas eritematosas ou purpúricas, inicialmente no tronco e depois com distribuição centrifuga. Estas lesões evoluem para bolhas flácidas e conseqüentemente ocorre descolamento da epiderme (Fig. 1, Fig. 2).^(4, 27) Verifica-se ainda envolvimento das mucosas em 90% dos pacientes, com lesões eritematosas e erosivas; mas a ausência de manifestações mucosas não excluiu o diagnóstico.⁽⁴⁾

Os fármacos são a principal causa de SSJ/NET na idade pediátrica.^(9, 18) O estudo mais relevante realizado em crianças verificou que os principais fármacos associados a esta toxidermia são as sulfonamidas, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina. Outros fármacos associados foram o valproato, acetaminofeno e os AINES. Por outro lado, não foi encontrada associação com o oxicam, nevirapina e alopurinol que tão frequentemente são responsáveis por esta toxidermia nos adultos.⁽²⁶⁾

O SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrosis), o principal score utilizado para calcular o prognóstico desta toxidermia, ainda não está validado para a idade pediátrica.^(4, 25)

2.4. Eritema pigmentado fixo

O eritema pigmentado fixo é uma reação de hipersensibilidade tipo IV cuja característica patognomónica é o aparecimento da lesão sempre no mesmo local a cada administração do fármaco. ^(16, 17) É mais frequente em crianças do que em adultos, apresentando-se com placas, máculas ou bolhas bem demarcadas que aparecem preferencialmente nos lábios, tronco, pernas, braços ou genitais - a última mais frequente em adolescentes do sexo masculino. ^(28, 29) Pode ocorrer como lesão única (mais comum) ou quadro generalizado. ⁽²⁸⁾

As lesões surgem 30 minutos a 8 horas (até dias) após a ingestão do fármaco causador e os principais fármacos responsáveis fazem parte das classes de antibióticos, analgésicos, anti-histamínicos e antiepiléticos. ^(16, 17, 28, 29) Outros fármacos de uso crescente na idade pediátrica também têm sido associados ao eritema pigmentado fixo como é o caso da pseudoefedrina e do metilfenidato. ⁽¹⁶⁾ Após a descontinuação do fármaco, a lesão desaparece em poucos dias deixando uma hiperpigmentação residual no local da lesão.

2.5. Reações do tipo doença do soro (SSLR)

Ao contrário da verdadeira “doença do soro”, estas reações não são reações de hipersensibilidade tipo III e, portanto, não se manifestam com vasculite, hipocomplementemia ou presença de complexos imunes circulantes. ⁽¹⁶⁾ Em vez disso, parecem ser resultado de um defeito no metabolismo de intermediários reativos e apresenta-se como uma tríade de exantema, febre e artralgia. ^(9, 30) O exantema é geralmente urticariforme ou morbiliforme, aparece 7 a 21 dias após a exposição e, ao contrário da urticária, as lesões são fixas e não desaparecem ao fim de 24 a 48 horas. Pode

ainda ser acompanhado de linfadenopatia, esplenomegalia, proteinúria, dor abdominal, náuseas e vômitos, pelo que deve ser feito o diagnóstico diferencial de síndrome de DRESS. ^(9, 18)

O principal fármaco associado ao aparecimento destas reações é o cefaclor e, excluindo o cefprozil, não se verificou reatividade cruzada com outros β -lactâmicos ou cefalosporinas. Contudo, muitos médicos desaconselham a utilização dessa classe de fármacos nestes pacientes. ^(16, 18)

Outros fármacos estão associados ao desenvolvimento desta toxidermia como antibióticos, antiepilépticos e, mais recentemente, os agentes biológicos (rituximab, omalizumab, infliximab e natalizumab). Os restantes estão listados na Tabela 2.

Tal como a urticária, o SSLR trata-se de uma doença auto-limitada com bom prognóstico e resolução total 1-6 semanas após a interrupção do fármaco.⁽⁹⁾

2.6. Pustulose exantemática aguda (PEA)

A PEA é uma reação de hipersensibilidade tipo IV que é rara em idade pediátrica. Geralmente é autolimitada, mas que pode ter uma taxa de mortalidade relativamente elevada (5%). ^(9, 17, 18, 31)

A PEA caracteriza-se por febre e eritrodermia associada a pústulas estéreis e não-foliculares, que podem acometer toda a superfície corporal, mas com predileção pela face e pregas cutâneas. Pode estar associada a neutrofilia e eosinofilia periférica moderada. ⁽³²⁾ Pode ainda existir envolvimento não-erosivo das mucosas, contudo, é importante notar que não há sinais de envolvimento de outros órgãos. ⁽¹⁸⁾

A principal causa desta toxidermia na idade pediátrica são os β -lactâmicos e os macrólidos. Outras etiologias foram encontradas incluindo a hipersensibilidade ao mercúrio, vacinas e infeções víricas (*Eipsten-Barr vírus*, *Parvovirus B19*, *Citomegalovirus*, entre outras).^(18, 31, 33)

A descontinuação do fármaco está associada a resolução das lesões pustulosas em poucos dias, seguida de descamação.⁽³²⁾

2.7. Síndrome de hipersensibilidade a fármacos

A DRESS é uma toxidermia rara, mas potencialmente fatal, com uma taxa de mortalidade estimada de 10%. É uma reação de hipersensibilidade tipo IV que se caracteriza por um exantema maculopapular com envolvimento multiorgânico, por ser uma reação mais tardia (4-8 semanas após toma do fármaco) e por ter uma fase de recuperação mais longa do que as restantes toxidermias.^(9, 34, 35) O exantema normalmente começa na face e tronco e pode ser acompanhado de edema facial. Verifica-se linfadenopatia habitualmente dolorosa, associada a alterações hematológicas como eosinofilia e linfocitose, e disfunção de órgãos internos. O fígado é o órgão mais frequentemente afetado, mas pode apresentar-se com insuficiência renal aguda, pneumonite, cardiomiopatia, meningite, encefalite, disfunção pancreática ou tiroideia.⁽⁹⁾

Outro aspeto importante desta toxidermia é que está amplamente relacionada com a reativação de infeções virais, nomeadamente do grupo do vírus Herpes (HHV-6). Ainda não está determinado se esta é causa ou consequência da reação de hipersensibilidade, nem se está associada a maior gravidade da toxidermia.⁽³⁶⁾

Os principais fármacos implicados na idade pediátrica foram os antiepiléticos e os antibióticos; contrariamente aos adultos em que, para além destes, parece estar implicado o alopurinol, a dapsona e os tuberculostáticos. ^(37, 38)

2.8. Erupções de fotossensibilidade

As erupções de fotossensibilidade são causadas pela exposição a um determinado fármaco e à radiação solar e podem ser divididas classicamente em dois tipos: reações de fototoxicidade semelhantes a queimaduras solares (com eritema, edema e bolhas) e reações de fotoalergia com um padrão de eczema. ⁽³⁹⁾

Estas toxidermias são muito raras na idade pediátrica e provavelmente por esse motivo os principais fármacos implicados não estão tão bem identificados como nos adultos. ⁽⁴⁰⁾ Ainda assim, os protetores solares e o antifúngico tópico voriconazol foram reconhecidos como os principais responsáveis dos raros casos relatados na literatura. ^(41, 42)

2.9. Reações liquenoides, vasculites e lúpus induzido por fármacos.

Estas toxidermias são extremamente raras na idade pediátrica ao contrário da idade adulta. Encontram-se na literatura relatos de casos esporádicos. ⁽⁹⁾

3. Diagnóstico e tratamento de toxidermias

O diagnóstico e tratamento das toxidermias em idade pediátrica é essencialmente igual ao descrito para a população adulta. Na maioria das toxidermias o diagnóstico é clínico, feito através de uma história detalhada dos vários fármacos administrados, doses

usadas e possível suscetibilidade individual. Contudo, a relação de causalidade com um fármaco nem sempre é aparente e pode ser necessário recorrer a meios complementares de diagnóstico, nomeadamente a realização de estudo analítico, testes epicutâneos/prick, biópsia cutânea ou até testes de provocação. ^(4, 9, 43) É importante ressaltar que no caso das toxidermias mais graves o último não deve ser realizado. ^(4, 9) Para estes casos, estão a ser validados outros meios de diagnóstico como o teste de transformação de linfócitos; este método é realizado *in vitro* e, portanto, não põe em risco a vida do doente. Apresenta uma especificidade de cerca de 95% e maior sensibilidade do que os testes epicutâneos na fase de recuperação das toxidermias. Uma futura relevância destes testes *in vitro* será a sua utilidade na deteção de reações de hipersensibilidade cruzada. ^(9, 44)

Relativamente ao tratamento, e tendo em conta que a maioria das toxidermias tem um carácter autolimitado, este baseia-se primariamente na suspensão do fármaco implicado e na terapêutica de suporte, eventualmente com recurso a anti-histamínicos sistémicos para alívio do prurido ou analgésicos em caso de dor. ⁽⁴⁵⁾ No caso das toxidermias mais graves o tratamento, tal como no adulto, passa pela administração de corticosteroides sistémicos ou imunoglobulina intravenosa (IGIV). ^(16, 25) A IGIV foi estudada no tratamento de casos graves de SSJ/NET em crianças e parece ter algum benefício em termos de redução do tempo de hospitalização, ao contrário dos corticosteroides que cada vez mais alguns autores desaconselham. ^(46, 47) No caso do DRESS, também os corticosteroides sistémicos e a IGIV têm sido usados em casos graves, mas ainda não há estudos conduzidos em crianças. ^(16, 48) A administração de ciclosporina, infliximab ou plasmaférese pode ser instituída em adultos em casos refratários, no entanto não existe na literatura a referência à administração destes fármacos para tratamento das toxidermias na idade pediátrica. ^(46, 47)

Discussão

As toxidermias parecem ser as únicas RAMs que são mais frequentes na idade pediátrica do que na população adulta (35% vs 23%). Esta diferença pode ser em parte explicada pela diferente fisiologia da pele das crianças que as pode predispor mais a este tipo de reação adversa. ⁽¹²⁾ Para além disso, ao contrário da população adulta em que parece haver uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino acometidos, esta proporção inverte-se na idade pediátrica. Considerou-se que esta diferença se deve ao facto de determinadas patologias nas crianças serem também mais prevalentes no sexo masculino, como é o caso da asma e do transtorno de deficit de atenção/hiperatividade. ⁽¹²⁾

Por outro lado, também as classes de fármacos mais frequentemente implicados na génese das toxidermias são diferentes quando consideramos as duas faixas etárias. Enquanto que os antibióticos e AINEs (à exceção do oxicam) são transversalmente indutores de toxidermia em ambas as faixas etárias, na idade pediátrica as vacinas, os antiepiléticos, os anti-histamínicos, o metilfenidato e a pseudoefedrina são mais frequentemente relatados. Contrariamente, na idade adulta o alopurinol, os tuberculostáticos, a nevirapina e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) são fármacos frequentemente implicados. ^(26, 37, 38, 49) Esta diferença tem por base o facto de as próprias patologias inerentes a cada faixa etária serem também elas diferentes, verificando-se uma maior proporção de casos de doenças infecciosas e doenças do foro neurológico (epilepsia) nas crianças. ⁽¹⁰⁾

Relativamente ao padrão de toxidermia mais frequentemente encontrado em idade pediátrica verificou-se que a urticária e o exantema maculopapular foram as reações mais frequentemente relatadas, seguidas do EM e eritema pigmentado fixo; ao passo que, na

idade adulta, para além de exantema maculopapular, há uma maior proporção de casos de SSJ, NET, DRESS e reações de fotossensibilidade. ^(1, 49) Ainda não se sabe bem o porquê deste diferente padrão de apresentação, mas dever-se-á muito provavelmente à diferente metabolização dos fármacos nas crianças e ao facto de os próprios fármacos implicados serem diferentes. Para além disso, verificou-se que em idade pediátrica existe uma maior associação do EM aos fármacos (46% dos casos), contrariamente à idade adulta em que apenas 10% se associam a iatrogenia medicamentosa. ⁽²⁴⁾

No que diz respeito às toxidermias mais graves (SSJ, NET), observou-se uma menor taxa de mortalidade associada à idade pediátrica, mas uma maior incidência de complicações a longo prazo e recorrências. ⁽²⁵⁾ Teria interesse perceber a razão pela qual tal ocorre e sensibilizar os profissionais de saúde para um acompanhamento prolongado destas crianças em busca de possíveis sequelas de longo prazo.

Relativamente ao caminho a percorrer no estudo das toxidermias na idade pediátrica é de destacar a necessidade de aprofundar o estudo de testes genéticos associados a HLAs, à semelhança dos estudos conduzidos para a população adulta, de forma a identificar a priori as crianças com maior suscetibilidade para determinadas toxidermias. Da mesma forma, destaca-se a necessidade de aumentar o número de ensaios clínicos que definam a farmacocinética e farmacodinâmica dos principais fármacos usados na idade pediátrica, de forma a aumentar a segurança da sua utilização. Por outro lado, também o estudo da eficácia e segurança das terapêuticas sistémicas disponíveis para tratamento das toxidermias mais graves deve ser aprofundado para a população pediátrica. Por último, para melhorar a gestão de toxidermias graves como a SSJ/NET, teria interesse validar o SCORTEN para a idade pediátrica. Todas estas medidas poderão no futuro reduzir de forma significativa a incidência e taxa de mortalidade das toxidermias na população em estudo.

Por último, considera-se ainda importante ressaltar um grupo particular de crianças, que não foi alvo de estudo neste artigo, que são as crianças com uma neoplasia maligna, uma vez que estas estão mais expostas ao uso generalizado de fármacos, nomeadamente agentes quimioterápicos, e que, portanto, representam um grupo particularmente em risco de RAMs.⁽⁹⁾

Questionário

1. Quais são as toxidermias mais frequentes em idade pediátrica?
 - a) Exantema maculopapular, eritema pigmentado fixo e urticária;
 - b) Urticária, pustulose exantemática aguda e exantema maculopapular;
 - c) Exantema maculopapular, urticária e eritema multiforme.

2. Quais são os fármacos que estão mais frequentemente implicados em toxidermia pediátrica do que adulta?
 - a) Vacinas, antiepiléticos, alopurinol, metilfenidato e pseudoefedrina;
 - b) Vacinas, antiepiléticos, anti-histamínicos, metilfenidato e pseudoefedrina;
 - c) Vacinas, AINEs, anti-histamínicos, metilfenidato e pseudoefedrina.

3. Qual o caminho a percorrer no estudo das toxidermias em idade pediátrica?
 - a) Validar o SCORTEN para a idade pediátrica.
 - b) Aumentar o número de ensaios clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos mais usados na idade pediátrica;
 - c) Aumentar o número de estudos que comprovem a segurança e eficácia na idade pediátrica das terapêuticas disponíveis para tratar as toxidermias mais graves;
 - d) Aprofundar o estudo de testes genéticos associados a HLA's para a população pediátrica;
 - e) Todas as anteriores.

Referências bibliográficas

1. Dilek N, Ozkol HU, Akbas A, Kilinc F, Dilek AR, Saral Y, et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2014;31(6):368-71. Epub 2015/01/23. doi: 10.5114/pdia.2014.43881. PubMed PMID: 25610351; PubMed Central PMCID: PMC4293388.
2. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, et al. Adverse Drug Reactions in Children--International Surveillance and Evaluation (ADVISE): a multicentre cohort study. *Drug safety*. 2012;35(6):481-94. Epub 2012/05/23. doi: 10.2165/11597920-000000000-00000. PubMed PMID: 22612852.
3. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, et al. Stevens-johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS one*. 2013;8(7):e68231. Epub 2013/07/23. doi: 10.1371/journal.pone.0068231. PubMed PMID: 23874553; PubMed Central PMCID: PMC3712963.
4. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(4):505-10. Epub 2009/05/29. doi: 10.1097/MOP.0b013e32832d1fef. PubMed PMID: 19474732.
5. Neubert A. Pharmacovigilance in pediatrics: current challenges. *Paediatr Drugs*. 2012;14(1):1-5. Epub 2011/10/18. doi: 10.2165/11596590-000000000-00000. PubMed PMID: 21999612.
6. Lee WJ, Lee TA, Pickard AS, Caskey RN, Schumock GT. Drugs associated with adverse events in children and adolescents. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):918-26. Epub 2014/07/06. doi: 10.1002/phar.1455. PubMed PMID: 24990656.
7. Darnis D, Mahe J, Vrignaud B, Guen CG, Veyrac G, Jolliet P. Adverse Drug Reactions in Pediatric Emergency Medicine. *The Annals of pharmacotherapy*. 2015;49(12):1298-304. Epub 2015/09/02. doi: 10.1177/1060028015602904. PubMed PMID: 26324354.
8. Durrieu G, Batz A, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Petiot D, Montastruc JL. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(12):1519-26. Epub 2014/10/12. doi: 10.1007/s00228-014-1763-1. PubMed PMID: 25304009.
9. Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatric clinics of North America*. 2014;61(2):403-26. Epub 2014/03/19. doi: 10.1016/j.pcl.2013.12.001. PubMed PMID: 24636653.
10. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug safety*. 2012;35(7):519-33. Epub 2012/06/19. doi: 10.2165/11630700-000000000-00000. PubMed PMID: 22702637.
11. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *The Medical clinics of North America*. 2010;94(4):645-64, xv. Epub 2010/07/09. doi: 10.1016/j.mcna.2010.04.003. PubMed PMID: 20609855.
12. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug safety*. 2011;34(5):415-28. Epub 2011/04/26. doi: 10.2165/11587540-000000000-00000. PubMed PMID: 21513364.
13. Kaniwa N, Saito Y. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review. *Therapeutic advances in drug safety*. 2013;4(6):246-53. Epub 2014/08/13. doi: 10.1177/2042098613499791. PubMed PMID: 25114785; PubMed Central PMCID: PMC4125310.
14. Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. *Journal of immunology research*. 2014;2014:565320. Epub 2014/06/06. doi: 10.1155/2014/565320. PubMed PMID: 24901010; PubMed Central PMCID: PMC4034438.

15. Amstutz U, Ross CJ, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ, Shear NH, Hayden MR, et al. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013;94(1):142-9. Epub 2013/04/17. doi: 10.1038/clpt.2013.55. PubMed PMID: 23588310; PubMed Central PMCID: PMC3839910.
16. Heelan K, Shear NH. Cutaneous drug reactions in children: an update. *Paediatr Drugs*. 2013;15(6):493-503. doi: 10.1007/s40272-013-0039-z. PubMed PMID: 23842849.
17. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Seminars in immunopathology*. 2016;38(1):75-86. Epub 2015/11/11. doi: 10.1007/s00281-015-0540-2. PubMed PMID: 26553194.
18. Song JE, Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruptions. *Clinics in dermatology*. 2014;32(4):516-23. Epub 2014/07/16. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.005. PubMed PMID: 25017462.
19. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1424-7. Epub 2013/04/17. doi: 10.1542/peds.2012-1575. PubMed PMID: 23589810.
20. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(4):557-70; quiz 71-2. Epub 2010/03/17. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.687. PubMed PMID: 20227577.
21. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(4):541-55; quiz 55-6. Epub 2010/03/17. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.686. PubMed PMID: 20227576.
22. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Plaza-Seron MC, Dona I, Torres-Jaen MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2015;25(4):259-69. Epub 2015/08/28. PubMed PMID: 26310040.
23. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *International journal of dermatology*. 2012;51(8):889-902. Epub 2012/07/14. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05348.x. PubMed PMID: 22788803.
24. Keller N, Gilad O, Marom D, Marcus N, Garty BZ. Nonbullous Erythema Multiforme in Hospitalized Children: A 10-Year Survey. *Pediatric dermatology*. 2015;32(5):701-3. Epub 2015/08/01. doi: 10.1111/pde.12659. PubMed PMID: 26223537.
25. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128(4):723-8. Epub 2011/09/06. doi: 10.1542/peds.2010-3322. PubMed PMID: 21890829.
26. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics*. 2009;123(2):e297-304. Epub 2009/01/21. doi: 10.1542/peds.2008-1923. PubMed PMID: 19153164.
27. Treat JR. Skin signs of severe systemic medication reactions. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2012;42(8):193-7. Epub 2012/08/14. doi: 10.1016/j.cppeds.2012.02.001. PubMed PMID: 22884025.
28. Heng YK, Yew YW, Lim DS, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(8):1539-44. Epub 2014/12/11. doi: 10.1111/jdv.12919. PubMed PMID: 25491106.
29. Morelli JG, Tay YK, Rogers M, Halbert A, Krafchik B, Weston WL. Fixed drug eruptions in children. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(3):365-7. Epub 1999/03/04. PubMed PMID: 10064679.
30. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatologic therapy*. 2013;26(6):467-75. Epub 2014/02/21. doi: 10.1111/dth.12103. PubMed PMID: 24552410.

31. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *Journal of cutaneous pathology*. 2010;37(12):1220-9. Epub 2010/08/27. doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01612.x. PubMed PMID: 20738458.
32. Ozmen S, Misirlioglu ED, Gurkan A, Arda N, Bostanci I. Is acute generalized exanthematous pustulosis an uncommon condition in childhood? *Allergy*. 2010;65(11):1490-2. Epub 2010/05/22. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02377.x. PubMed PMID: 20486903.
33. Ropars N, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *JAAD case reports*. 2015;1(1):9-11. Epub 2015/01/01. doi: 10.1016/j.jdcr.2014.09.004. PubMed PMID: 27075126; PubMed Central PMCID: PMC4802527.
34. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *The British journal of dermatology*. 2013;169(5):1071-80. Epub 2013/07/17. doi: 10.1111/bjd.12501. PubMed PMID: 23855313.
35. Pirmohamed M, Friedmann PS, Molokhia M, Loke YK, Smith C, Phillips E, et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;89(6):896-901. Epub 2011/05/13. doi: 10.1038/clpt.2011.79. PubMed PMID: 21562486.
36. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *The British journal of dermatology*. 2015;172(4):1090-5. Epub 2014/11/05. doi: 10.1111/bjd.13512. PubMed PMID: 25369238; PubMed Central PMCID: PMC4382397.
37. Yang MS, Kang MG, Jung JW, Song WJ, Kang HR, Cho SH, et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. *International archives of allergy and immunology*. 2013;162(4):346-54. Epub 2013/11/07. doi: 10.1159/000354918. PubMed PMID: 24193402.
38. Sasidharanpillai S, Sabitha S, Riyaz N, Binitha MP, Muhammed K, Riyaz A, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms in Children: A Prospective Study. *Pediatric dermatology*. 2016;33(2):e162-5. Epub 2016/03/24. doi: 10.1111/pde.12803. PubMed PMID: 27001334.
39. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clinics in dermatology*. 2016;34(5):571-81. Epub 2016/09/18. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.006. PubMed PMID: 27638435.
40. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2004;8(6):424-31. Epub 2005/07/01. doi: 10.1177/120347540400800604. PubMed PMID: 15988550.
41. Cook N, Freeman S. Photosensitive dermatitis due to sunscreen allergy in a child. *The Australasian journal of dermatology*. 2002;43(2):133-5. Epub 2002/05/02. PubMed PMID: 11982571.
42. Sheu J, Hawryluk EB, Guo D, London WB, Huang JT. Voriconazole phototoxicity in children: a retrospective review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(2):314-20. Epub 2014/12/08. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.023. PubMed PMID: 25481710.
43. Ferner RE. Adverse drug reactions in dermatology. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;40(2):105-9; quiz 9-10. Epub 2015/01/28. doi: 10.1111/ced.12572. PubMed PMID: 25622648.
44. Polak ME, Belgi G, McGuire C, Pickard C, Healy E, Friedmann PS, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *The British journal of dermatology*. 2013;168(3):539-49. Epub 2012/10/31. doi: 10.1111/bjd.12109. PubMed PMID: 23106791.
45. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *The Journal of dermatology*. 2016;43(7):758-66. Epub 2016/05/08. doi: 10.1111/1346-8138.13430. PubMed PMID: 27154258.

46. Britton P, Deng L. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Stevens Johnson syndrome. *Journal of paediatrics and child health*. 2011;47(6):392-5. Epub 2011/06/09. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02131.x. PubMed PMID: 21649751.
47. Romero-Tapia SJ, Camara-Combaluzier HH, Baeza-Bacab MA, Cerino-Javier R, Bulnes-Mendizabal DP, Virgen-Ortega C. Use of intravenous immunoglobulin for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: Report of two cases secondary to anticonvulsants. *Allergologia et immunopathologia*. 2015;43(2):227-9. Epub 2014/09/04. doi: 10.1016/j.aller.2013.12.008. PubMed PMID: 25183634.
48. Newell BD, Moinfar M, Mancini AJ, Nopper AJ. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatric dermatology*. 2009;26(5):536-46. Epub 2009/10/21. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00870.x. PubMed PMID: 19840307.
49. Calistru AM LC, Cunha AP, Azevedo F. Toxidermias - estudo dos casos internados num hospital central (2000-2010). *Revista Sociedade Portuguesa de Dermatologia*. 2011;69(4).

Tabelas

Tabela 1: Principais HLAs associados a toxidermia a determinado fármaco, nos diferentes grupos étnicos.

Fármaco	Alelo HLA	Toxidermia	Grupo étnico
Abacavir	B*57:01		Caucasianos
Alopurinol	B*58:01	SSJ/NET DRESS	Asiáticos e não asiáticos
Carbamazepina	B*15:02, B*15:08, B*15:11, B*15:18, B*15:21 A*31:01	SSJ/NET DRESS SSJ/NET EMP	Asiáticos Asiáticos e Europeus
Oxcarbazepina	B*15:02	SSJ/NET	Taiwan, Chineses
Fenitoína	B*15:02	SSJ/NET	Chineses
Lamotrigina	B*15:02	SSJ/NET	Chineses
Nevirapina	DRB1*01:01 B*14:02 B*35:05 Cw8	DRESS/EMP	Australianos Sardenha Thai Sardenha, Japão
Dapsona	B*13:01	DRESS	Chineses
Oxicam	B*73, B*12, A*2	SSJ/NET	Europeus
Sulfametoxazole	B*12, A*29, DR7	SSJ/NET	Europeus

HLA – antígeno leucocitário humano; SSJ – síndrome de Stevens-Johnson; NET – necrólise epidérmica

tóxica; DRESS – síndrome de hipersensibilidade a fármacos

Tabela 2: Resumo das principais manifestações e fármacos envolvidos nas diferentes toxidermias.

Toxidermia	Morfologia	Tempo de aparecimento	Febre	Envolvimento de órgãos internos	Envolvimento das mucosas	Fármacos associados
Exantema maculopapular	Máculas e pápulas eritematosas Prurido	1-2 semanas	Ausente	Ausente	Ausente	β -lactâmicos Sulfonamidas Cefalosporinas Antiepiléticos
Urticária	Placas ou pápulas edematosas, com centro mais claro e periferia eritematosa. Prurido Angioedema	4 dias - 2 semanas	Ausente	Ausente	Ausente	Penicilinas AINEs Opióides Sulfonamidas Agentes de contraste
Reações do tipo doença do soro	Exantema + Febre + Artralgia (triáde) Exantema urticariforme/morbiliforme	1-3 Semanas	Presente	Presente	Ausente	Cefaclor, cefprozil Penicilinas Tetraciclina Sulfonamidas Macrólidos Griseofulvin, Itraconazol Antiepiléticos Fluoxetina Clopidogrel Bupropiona Estreptoquinase Insulina detemir Imunoglobulina Agentes biológicos
Eritema pigmentado fixo	1 ou mais placas/máculas/bolhas eritematosas a violáceas, bem circunscritas. (2 a 10 cm) Mesma localização da lesão a cada exposição.	Horas a dias	Variável	Ausente	Variável	Sulfonamidas, Vancomicina, Amoxicilina, Cotrimoxazole Acetaminofeno Ibuprofeno Fenobarbital, Fenitoína Hidroxizina, Loratidina Metilfenidato, Pseudoefedrina
Eritema multiforme	Pápulas em forma de alvo, simétricas e de distribuição acral e facial	2-4 semanas	Ausente	Ausente	Variável	Penicilina AINES
SSJ/NET	Máculas purpúricas/eritematosas – tronco, face, MS. Bolhas flácidas Descolamento da epiderme: <10% SSJ 10-30% overlap SSJ/NET >30% NET	< 4 semanas	Ausente	Ausente	Presente	Fenobarbital, Carbamazepina, Lamotrigina Sulfonamidas Ácido valproico Acetaminofeno AINEs Cefalosporinas Macrólidos Ampicilina
PEA	Eritema generalizado, com pústulas estéreis e não-foliculares Febre Neutrofilia Eosinofilia moderada Sem sinais de atingimento de órgãos internos	Poucos dias (<4)	Presente	Ausente	Variável	Beta-Lactâmicos Macrólidos Hipersensibilidade ao mercúrio Vacinas Outros: Trimetoprim-sulfametoxazol, isoniazida, doxiciclina, carbamazepina, nistatina oral, metilfenidato, cetoconazole oral e acetaminofeno
DRESS	Exantema Maculopapular Febre Eosionofilia / Trombocitopenia / Linfocitose ou linfopenia Envolvimento de órgãos internos Aumento de nódulos linfocitários	2 – 8 semanas Resolução em semanas a meses.	Presente	Presente	Pouco frequente	Lamotrigina Carbamazepina Antibióticos

SSJ - síndrome de Stevens-Johnson; NET – necrólise epidérmica tóxica; PEA – pustulose exantemática aguda; DRESS – síndrome de hipersensibilidade a fármacos; MS – membro superior

Figuras



Figura 1: Síndrome de Stevens-Johnson.



Figura 2: Síndrome de Stevens-Johnson, observando-se marcado descolamento da epiderme.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Maria João Cruz gostava de agradecer a incansável disponibilidade e dedicação que mostrou na realização desta tese de mestrado. Aprendi muito sob a sua tutoria e sem a sua ajuda todo este trabalho não teria sido tão bem conseguido. Não poderia ter escolhido uma pessoa mais indicada para me ajudar.

Ao meu coorientador, Doutor Alberto Mota, quero também agradecer a ajuda na escolha do tema da monografia e o apoio prestado durante este processo. Estou muito satisfeita com o resultado final e isso deve-se em grande parte à escolha de um bom tema e boa orientação.

Aos meus pais, Fernanda e Belmiro, agradeço pelo amor incondicional, ensinamentos e cuidados desmedidos. Nunca poderei mostrar o quão grata estou por tudo o que os meus pais me deram durante todo o meu percurso pessoal e académico.

À minha irmã, Sara, minha protetora e conselheira durante todo o meu percurso académico e a pessoa que sempre me apoiou nos bons e maus momentos. Quero agradecer a paciência, disponibilidade e bondade que a caracterizam.

Ao meu namorado, José António, que sempre fez tudo ao seu alcance para me ajudar, motivar, orientar e, não menos importante, acalmar, agradeço todo o apoio sem o qual todo este trabalho se tornaria muito mais difícil.

A toda a minha família pelo amor e força que me transitem todos os dias da minha vida.

Aos meus amigos que desde a minha entrada no ensino superior foram um pilar importante de construção pessoal e académica, de companheirismo e entajuda.

ANEXOS

Normas da Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venerologia

Todos os manuscritos que não estejam em conformidade com as instruções que se seguem podem ser enviados para modificações antes de serem revistos pelos consultores científicos. Todos os trabalhos devem ser submetidos em <http://revista.spdv.com.pt/>.

Os manuscritos devem ser acompanhados de declaração de originalidade e de cedência dos direitos de propriedade do artigo, assinada por todos os Autores.

O texto deve ser enviado em formato digital, a dois espaços, com letra tamanho 12, Times New Roman e com margens não inferiores a 2,5 cm, em Word para Windows.

Todas as páginas devem ser numeradas.

Os Autores devem categorizar os “artigos” submetidos como Educação Médica Contínua, Artigos Originais, Artigos de Revisão, Artigos de Revisão Casuística, Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia, Artigos de Dermatoscopia, Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Editoriais.

Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimentos às normas que regem os direitos de autor.

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições a que pertencem os autores, e que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da World Medical Association (<http://www.wma.net>).

Se forem usadas fotografias de doentes, estes devem ter a identidade resguardada ou as fotografias devem ser acompanhadas por uma permissão escrita.

Detalhes de identificação devem ser omitidos, se não essenciais, mas nunca devem ser alterados ou falsificados na tentativa de manter o anonimato.

Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos medicamentos, excepto quando nome comercial é particularmente relevante.

Estrutura dos Textos

Os textos devem ser organizados da seguinte forma:

Organização geral: espaçamento duplo, com fonte tamanho 12, *Times New Roman* e com margens não inferiores a 2,5cm, em formato aberto e editável (.doc, .docx, .rtf, .odf). Todas as páginas devem ser numeradas.

Na primeira página:

- a) Título em **português** e **inglês**, conciso e informativo
- b) Nome dos Autores com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para rodapé

Na segunda página:

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português** e **inglês**, que para os artigos originais deve ser estruturado da seguinte forma: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Conclusões. O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados. O dos casos clínicos as 150 palavras.
- c) Palavras-chave em **português** e em **inglês** (*Keywords*) Um máximo de 5 palavras-chave, utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings (MeSH)*, www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html, deve seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

Educação Médica Contínua: Artigos sobre temas de grande interesse científico, dermatológico, visando a actualização. O artigo deve conter obrigatoriamente: Resumo estruturado. O texto não deve exceder as 3.500 palavras, excluindo ilustrações e referências. Deve ter no mínimo 30 referências bibliográficas recentes, sendo permitidas no máximo 10 ilustrações. No final do texto deve ser incluído um teste com questões para avaliação do que aprendeu.

Artigos Originais: o texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Bibliografia, Quadros e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

Artigos de Revisão: Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância clínica. Artigos por convite da equipa

editorial mas, excepcionalmente autores não convidados poderão submeter o projecto de artigo de revisão, que, julgado relevante e aprovado pelo editor, poderá ser desenvolvido e submetido às normas de publicação.

O texto poderá ter as mesmas secções dos Artigos originais. A secção Material e Métodos pode ser usada para descrever como foi feita a revisão da literatura. Deverão ter entre 10 e 25 páginas, e incluir entre 50 a 200 referências.

Não devem exceder 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Devem incluir um resumo de 350 palavras, e não deverá ter mais de 100 referências bibliográficas. O uso de tabelas e figuras a cores para sumariar pontos críticos é encorajado.

Artigos de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Artigos de Dermatologia Cirúrgica, Artigos de Dermatopatologia e Artigos de Dermatoscopia: são artigos originais, curtos, referentes a estas áreas da especialidade e de interesse particular para a dermatologia.

O texto deverá ser contínuo, sem divisões em secções e não deve exceder 1.600 palavras, excluindo ilustrações e referências. São permitidas o máximo de quatro ilustrações/Tabelas, e 30 referências bibliográficas.

Caso Clínico: O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão, Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 2.000 palavras e 25 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de quadros/figuras não deve ser superior a 6.

Cartas ao Editor: devem constituir um comentário a um artigo da revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 600 palavras, nem conter mais de duas ilustrações e ter um máximo de 8 referências bibliográficas. A resposta(s) do(s)

Autor(es) devem observar as mesmas características.

Editoriais: Os Editoriais serão solicitados por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras, nem conter mais de um quadro/figura e ter um máximo de 15 referências bibliográficas. A partir da segunda página, inclusive, todas as páginas devem ter em rodapé o título breve indicado na página 1.

Abreviaturas: Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização. Uso de acrónimos deve ser evitado assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas.

As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Bibliografia: As referências bibliográficas devem ser as mais actuais e classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. Devem ser identificadas no texto com algarismos árabes.

Exemplo: “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo Index Medicus Journal Abbreviations (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

Notas:

- Não indicar mês da publicação.
- Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título da revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Canelas MM, Cardoso JC, Gonçalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. Contact Dermatitis. 2010;63:85-8.

1. Com mais de 6 autores

Francisco V, Neves BM, Cruz MT, Gonçalo M, Figueiredo A, Duarte CB, et al. Effect of lipopolysaccharide, skin sensitizers and irritants on thioredoxin-1 expression in dendritic cells: relevance of different signalling pathways. Arch Dermatol Res. 2010 ;302:271-82.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano. pág (s)

1. Com Autores:

Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004

1. Com editor:

Coleman WP, Lawrence N, editors. Skin resurfacing. Baltimore: Williams and Wilkins;1998.

Capítulo de monografia:

Gasparro F, Edelson RL. Extracorporeal photochemotherapy. In: Krutmann J, Elmets CA, editors. Photoimmunology. Oxford: Blackwell Scientific; 1995. p.231-45.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126.

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia:

Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

1. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

1. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9].Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

A exactidão e rigor das referências são da responsabilidade do Autor.

Tabelas, Figuras, Fotografias:

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela/quadro. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4). Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não são abreviadas. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas são numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto

Exemplo: Fig 1, Fig 2, Tabela 1

Devem ser acompanhadas da respectiva legenda, sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva. Legenda das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda.

Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.).

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda.

Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

As imagens devem ser apresentadas em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto em formato JPEG ou TIFF.

Os manuscritos submetidos à revista devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação (cover letter).

Provas tipográficas – serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a Rev Soc Port Dermatol Venereol de aceitar a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da Rev Soc Port Dermatol Venereol.

Errata e Retracções – A Rev Soc Port Dermatol Venereol publica alterações, emendas ou retratações a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito à Rev Soc Port Dermatol Venereol os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- Consentimento informado de cada participante, se aplicável;
- Consentimento informado relativo a cada indivíduo presente em fotografias, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade;
- Autorização para reproduzir/utilizar material anteriormente publicado, para reproduzir ilustrações anteriormente publicadas;
- Declaração de aprovação das comissões de ética das instituições envolvidas, se aplicável.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura de Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations), disponível em <http://www.ICMJE.org>