

Investigação clínica, epidemiológica, laboratorial e terapêutica

Reações cutâneas desencadeadas por drogas*

*Skin reactions to drugs**

Maria Regina Cavariani Silves¹
 Marcelo Lavezzo³
 Joélcio Francisco Abbade⁵

Luciana Patrícia Fernandes Abbade²
 Tatiana Maria Gonçalves⁴

Resumo: FUNDAMENTOS - Drogas podem desencadear reações adversas. As manifestações cutâneas são as mais comuns.

OBJETIVO - Analisar as farmacodermias e relacionar as drogas envolvidas e os tipos de reações cutâneas mais freqüentes.

MÉTODOS - Estudo retrospectivo e descritivo. Avaliados pacientes com diagnóstico inicial de farmacodermia internados na Enfermaria de Dermatologia, no período de janeiro de 1999 a junho de 2004. Incluídos no estudo os pacientes que confirmaram o diagnóstico de farmacodermia, com base em critérios clínicos e histopatológicos, após a análise dos prontuários.

RESULTADOS - Tiveram diagnóstico inicial de farmacodermia 121 pacientes. Incluídos 43 pacientes, dos quais 51,2% eram do sexo feminino, e 86% da raça branca. Destes, 48,8% faziam uso de apenas uma medicação, sendo o grupo dos antibióticos o mais utilizado (20,9%) e o principal responsável pela farmacodermia (33,3%). O segundo grupo de drogas mais envolvido foi o dos antiinflamatórios (16,7%), seguido pelo dos anticonvulsivantes (13%), e analgésicos/antipiréticos (13%). A forma clínica da erupção cutânea foi exantema maculopapular em 41,9% dos pacientes, eritrodermia em 25,6% e urticária em 23,3%.

CONCLUSÃO - O exantema maculopapular foi a principal forma de reação cutânea desencadeada por drogas, e os antibióticos, os medicamentos que mais freqüentemente desencadearam essas reações.

Palavras-chave: Erupção por droga; Hipersensibilidade a Exantema; drogas

Abstract: *BACKGROUND* - Drugs may trigger adverse reactions and skin manifestations are the most frequent ones.

OBJECTIVE - To assess drug reactions and report the drugs involved and the most frequent types of skin reactions.

METHODS - A retrospective and descriptive study. Data of inpatients at the Dermatology Ward with initial diagnosis of adverse drug reactions were evaluated from January 1999 to June 2004. Patients with confirmed diagnosis were included in the study based on clinical and histopathological criteria, after analysis of medical charts.

RESULTS - Initial diagnosis of adverse drug reactions was confirmed in 121 patients. Forty-three patients were included in the study; 51.2% were females and 86% were caucasians. A total of 48.8% were on one drug only. Antibiotics were the most commonly used drug (20%) and accounted for 33% of the drug eruptions. The second group comprised anti-inflammatory drugs (16.7%), followed by anticonvulsants (13%), analgesic/antipyretic (13%) agents. Skin eruption manifested as maculopapular exanthema in 41.9% patients, erythrodermia in 25.6%, and urticaria in 23.3%.

CONCLUSION - Maculopapular exanthema was the main type of skin reaction triggered by use of drugs, and these reactions were most frequently caused by antibiotics.

Keywords: Drug eruptions; Drug hypersensitivity; Exanthema

Recebido em 15.06.2007.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 09.05.2008.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp). Professora-assistente do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

² Doutora em Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp). Professora-assistente doutora do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

³ Aluno do sexto ano de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁴ Aluna do sexto ano de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

⁵ Doutor em Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp). Professor-assistente doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) – Botucatu (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

Drogas são usadas no diagnóstico, tratamento ou prevenção de doenças. Sua administração pode causar reações adversas inesperadas,¹ envolvendo diferentes órgãos ou sistemas. As manifestações cutâneas são as mais comuns, assumindo múltiplos aspectos clínicos, desde lesões solitárias até quadros generalizados e fatais.²

O uso de drogas cresce progressivamente e estima-se que de 5% a 15% dos pacientes tratados com algum medicamento desenvolvam reações cutâneas medicamentosas (RCM),³ que assumem diferentes padrões clínicos, como urticária/angioedema;⁴⁻⁷ reações exantemáticas;⁴⁻⁷ eritema multiforme;⁴⁻⁷ erupção fixa a droga;⁴⁻⁷ lesões vesicobolhosas;⁴⁻⁷ necrólise epidérmica tóxica (NET) ou síndrome de Lyell;⁴⁻⁷ lesões ulceronecroticas;⁶⁻⁸ fotossensibilidade.⁶⁻¹⁰

A incidência de reações medicamentosas em pacientes hospitalizados varia de 10 a 30%, e, destes, 2% a 3% têm reações cutâneas.^{3, 11} Tais reações frequentemente não são graves, mas podem determinar morbidade.¹² As graves são, principalmente, síndrome de Stevens-Johnson e NET,¹³ sendo fatais em 0,1% dos pacientes clínicos e 0,01% dos cirúrgicos,³ necessitando de internação hospitalar, às vezes em unidades de terapia intensiva ou de queimados.¹⁴

A diferenciação de RCM graves e menos graves pode ser difícil, porém é essencial, sendo a retirada da droga suspeita a ação mais importante para reduzir a morbidade.¹³

Dadas a escassez de artigos publicados e a alta incidência das RCM, este trabalho tem o propósito de apresentar levantamento retrospectivo dessas reações ocorridas num hospital terciário, bem como elencar as drogas envolvidas e os tipos de reações mais frequentes.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo e descritivo, no qual se analisaram prontuários de pacientes da enfermaria de dermatologia de um hospital terciário, com diagnóstico inicial de RCM, no período de janeiro/1999 a junho/2004.

O critério de inclusão foi o diagnóstico clínico de farmacodermia com algum tipo de medicamento potencialmente envolvido descrito na história clínica. Pacientes cujos exames anatomopatológicos confirmaram afecção de causa não medicamentosa foram excluídos.

Foram avaliados: idade, sexo, raça, grupo de medicamentos em uso (anticonvulsivantes, antibióticos, antiinflamatórios, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais ou insulina, analgésicos/antipiréticos, poliquimioterapia, cardiotônicos, benzodiazepínicos/ansiolíticos, antidepressivos, outros), droga sus-

peita, doenças associadas (hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus, epilepsia, outras), apresentação clínica da RCM (exantema maculopapular, eritrodermia, síndrome de Stevens-Johnson, urticária, eritema polimorfo, eritema nodoso, eritema pigmentar fixo, outros), diagnóstico histopatológico (farmacodermia, síndrome de Stevens-Johnson, eritema pigmentar, urticária, eritema polimorfo, eritema nodoso), tratamento (corticóide sistêmico, anti-histamínico, medicamento tópico, antibiótico sistêmico, suspensão do medicamento, hiperidratação) e evolução (melhora, cura, recorrência, óbito).

Para análise descritiva dos dados analisados foi utilizado o programa estatístico SPSS/Windows® (versão 10.5).

Durante a realização do estudo foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki. O protocolo de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

RESULTADOS

Dos 121 pacientes, cujos prontuários foram estudados, 43 (35,5%) foram confirmados como sendo casos de farmacodermia, sendo, por conseguinte, incluídos no estudo para análise. Os demais prontuários (78), apesar da suspeita inicial de possível reação cutânea a drogas, tiveram, como diagnóstico final, 19 casos de eritemas polimorfo e nodoso de causa não medicamentosa (24,3%), 14 casos de psoríase (17,9%), 13 casos de dermatite de contato (16,6%), seis casos de urticária de causa não medicamentosa (7,7%) e 12 casos com outros diagnósticos variados (15,4%), a saber: celulite, hanseníase, síndrome de Sweet, porfíria cutânea, paracoccidiodomicose, exantema infeccioso, lúpus eritematoso sistêmico, pênfigo e micose fungóide.

A idade média dos pacientes foi de $43,9 \pm 21,6$ anos (variando entre 12 e 99 anos). O sexo feminino foi o mais acometido (51,2%), em comparação com o masculino (49,8%).

Quanto à raça, 86% dos pacientes eram brancos, 4,7% negros, e 9,3% pardos.

Observou-se que 48,8% dos pacientes acometidos por reações cutâneas adversas desencadeadas por drogas utilizavam apenas uma medicação que pudesse estar relacionada à etiologia do quadro dermatológico. Dos 51,2% que utilizavam mais de uma medicação, 20,9% faziam uso de duas drogas, 16,3%, de três drogas, 9,3%, de quatro drogas, e 4,7%, de cinco drogas (Gráfico 1).

Quanto aos grupos de medicamentos em uso pelos pacientes com farmacodermias, encontraram-se: antibióticos (20,9%); analgésicos/antipiréticos

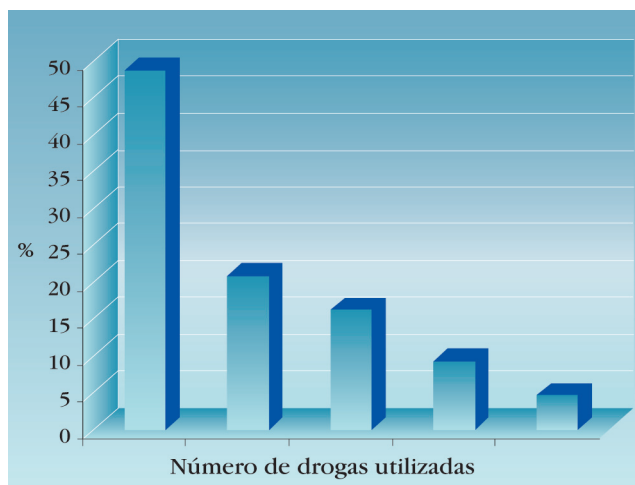


GRÁFICO 1: Distribuição percentual do número de drogas utilizadas por pacientes com reações cutâneas desencadeadas por drogas

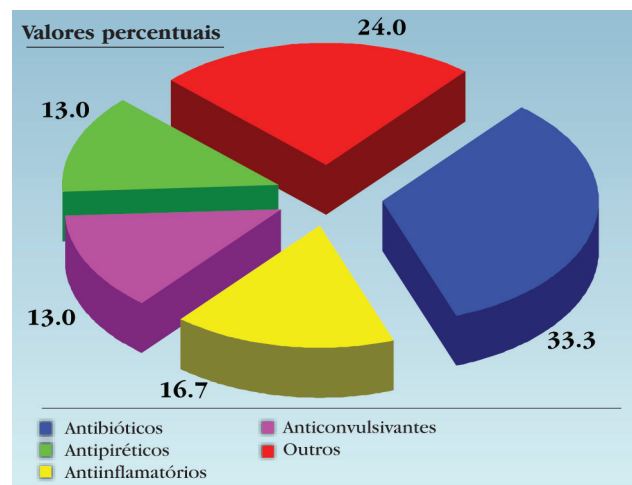


GRÁFICO 3: Distribuição percentual dos grupos de medicamentos suspeitos usados pelos pacientes com reações cutâneas desencadeadas por drogas

(16,3 %), antiinflamatórios (12,8%), anti-hipertensivos (11,6%), anticonvulsivantes (9,3%) e outros grupos de drogas (cardiotônicos, antidepressivos, ansiolíticos, antieméticos, hipoglicemiantes/insulina, poliquimioterapia) (29,1%) (Gráfico 2).

Os principais medicamentos suspeitos pela farmacodermia foram: antibióticos (33,3%), antiinflamatórios (16,7%), anticonvulsivantes (13%), analgésicos/antipiréticos (13%) e outros (24%) (Gráfico 3).

Em nossa casuística, os tipos de apresentação clínica mais frequentes foram: exantema maculopapular em 41,9% dos pacientes, eritrodermia (25,6%), urticária (23,3%) e eritema polimorfo (9,3%) (Gráfico 4). Apenas dois pacientes (4,5%) apresentaram a forma clínica da síndrome de Stevens-Johnson.

As principais doenças associadas aos indivíduos que desenvolveram RCM foram: hipertensão arterial

(25,6%), epilepsia (7%), insuficiência cardíaca congestiva (7%), diabetes *mellitus* (4,7%); 15 pacientes (34,9%) não apresentavam quaisquer comorbidades.

O exame histopatológico foi realizado em 19 pacientes (44,2%) e obtiveram-se os seguintes resultados: eritema polimorfo (14%), eritema nodoso (2,3%), achados inespecíficos sugestivos de farmacodermia (14%) e outros (síndrome de Stevens-Johnson, eritema pigmentar, urticária – 14%).

Quanto ao tratamento realizado, suspendeu-se o medicamento suspeito em 79% dos pacientes e, em 46,5%, foi instituída hiperidratação. Foi prescrito anti-histamínico para 79% dos pacientes, corticóide sistêmico para 46,5%, medicamento tópico para 51,1% e antibióticos para 20,9%.

No momento da alta, a maior parte dos pacientes (79,1%) apresentou melhora, tendo 7% evoluído

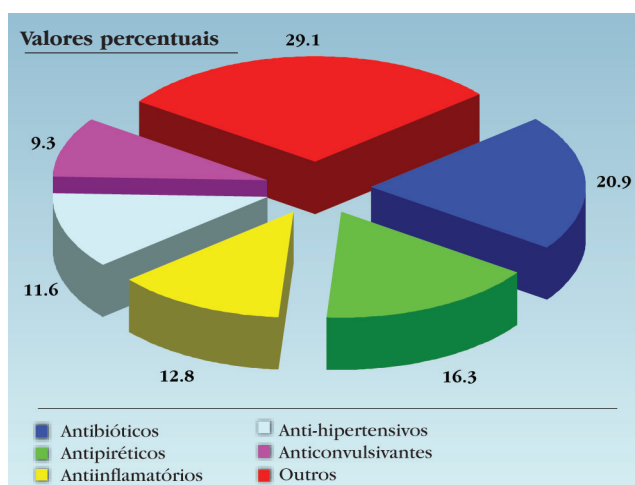


GRÁFICO 2: Distribuição percentual dos grupos de medicamentos em uso pelos pacientes com reações cutâneas desencadeadas por drogas

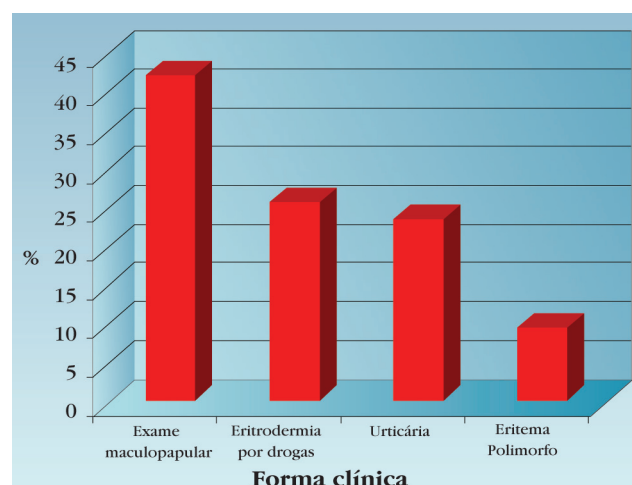


GRÁFICO 4: Distribuição percentual das formas clínicas encontradas nos pacientes com reações cutâneas desencadeadas por drogas

para cura, e 7% para óbito. Houve recorrência da RCM em um paciente (2,3%), e para dois (4,7%) não havia informação sobre evolução.

DISCUSSÃO

As reações às drogas podem envolver diferentes órgãos ou sistemas, porém as manifestações cutâneas são mais comuns, assumindo grande multiplicidade de aspectos clínicos, desde lesões solitárias até quadros generalizados e, por vezes, fatais.²

As farmacodermias são conhecidas por ser grandes imitadoras de doenças. Tal fato é corroborado pelo presente trabalho, uma vez que em apenas um terço dos pacientes foi confirmado o diagnóstico clínico inicial de RCM.

As RCM podem determinar diferentes padrões clínicos, como urticária/angioedema, erupções liquenóides ou pustulares, erupções medicamentosas fixas, reações fotossensíveis, reações vesicobolhosas, eritema multiforme, exantemas maculopapulares, bem como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.¹⁵ Por outro lado, alterações cutâneas de outras origens podem ser diagnosticadas incorretamente como reações a drogas.¹

A idade média dos pacientes neste trabalho foi de 43,9 anos, com desvio-padrão de $\pm 21,6$ anos, semelhante à encontrada por Sushma et al.,¹⁶ trabalho no qual a maioria dos pacientes acometidos por reações cutâneas adversas desencadeadas por drogas estava na faixa etária de 21 a 40 anos de idade. Outros estudos obtiveram maior incidência de 21 a 30 anos (22,9%); 20 a 39 anos (52,2%); 17 40 a 50 anos (20%)¹⁸ e 51 a 60 anos (19%).¹⁹

Quanto ao discreto maior acometimento do sexo feminino (51,2% dos pacientes), assemelha-se a incidências encontradas na literatura: 58,8%; 18 64,5%¹⁹ e 72,3%,¹ contrastando, entretanto, com o encontrado por Sushma et al.,¹⁶ no qual o sexo masculino (52%) predominou sobre o feminino (48%).

Em relação às drogas mais freqüentemente utilizadas e suspeitadas como responsáveis pelo desencadeamento das RCM, foi constatada maior porcentagem de antibióticos, seguidos por antiinflamatórios, anti-convulsivantes, analgésicos/antipiréticos. Comparando-se com a literatura, constataram-se dados semelhantes: 45,0% de antibióticos, 28% de antiinflamatórios e 23 % de analgésicos/antipiréticos.²⁰ No estudo apresentado por Sushma et al.,¹⁶ as classes de drogas implicadas nas reações cutâneas foram: antibióticos (45%), seguidos por anticonvulsivantes (19%) e antiinflamatórios (19%). Outros dois estudos identificaram os antibióticos como os principais causadores de RCM.^{21, 22} Esses dados confrontam com a maior incidência de analgésicos/antipiréticos (24,9%) do trabalho de Festa Neto et al.,¹ seguida de 13,9% de antibióticos.

Constata-se que os antibióticos configuram importante grupo de medicamentos responsável por RCM. Isso se justificaria pelo uso cada vez mais corriqueiro dessas drogas no Brasil. Há que considerar também que nem sempre há correta avaliação e indicação médicas para a prescrição de tais medicações, sendo que, muitas vezes, os pacientes as utilizam por conta própria, o que poderia contribuir para o desencadeamento de reações cutâneas medicamentosas. Os antiinflamatórios conformam o segundo grupo responsável pelas RCM, refletindo, talvez, seu uso indiscriminado por parte da população.

Quanto à apresentação clínica das reações cutâneas desencadeadas por drogas, o exantema maculopapular foi o mais freqüente, tanto neste estudo (41,9%) quanto nos dados da literatura, com algumas exceções.^{1,17} Sushma et al.¹⁶ encontraram 42,7% de rash maculopapular, seguido de 19,5% de síndrome de Stevens-Johnson e 11,4% de erupção medicamentosa fixa. Dubey et al.²³ observaram 33,3% de rash maculopapular, 15,5% de dermatite de contato, 13,3% de erupção medicamentosa fixa e 8,8% de eritema. Em outro estudo,¹⁹ a erupção exantemática foi a apresentação clínica mais comum (45%), seguida de urticária (27%). No trabalho desenvolvido por Weissbluth et al.,¹⁸ foi observada grande incidência de exantemas (42,3%), síndrome de Stevens-Johnson (2,4%) e síndrome de Lyell (1,2%). Segundo Fiszenson-Albala et al.,²¹ as reações cutâneas adversas às drogas eram, principalmente, exantematosas (56%). Já na casuística de Festa Neto et al.,¹ os tipos de reações medicamentosas foram: urticária (21,7%); eritema polimorfo (17,5%) e eczema por fotossensibilização (15,1%). No estudo de Pudukadan et al.,¹⁷ as formas clínicas mais comuns de RCM foram: erupção fixa à droga (31,1%) e rash maculopapular (12,2%).

A constatação da alta freqüência de exantema maculopapular como apresentação clínica da RCM reforça a importância de anamnese bem-feita do paciente com esse quadro, uma vez que diversas afecções podem manifestar-se com quadro dermatológico inicial semelhante, a saber: rubéola, sarampo, mononucleose, escarlatina, entre outras. Por conseguinte, urge a realização de levantamento das medicações em uso recente e/ou rotineiro pelo paciente, para que se possam excluir, ou mesmo acrescentar ao rol de hipóteses diagnósticas, as farmacodermias como causadoras de quadro de exantema maculopapular.

O exame histopatológico foi necessário em menos da metade dos pacientes com RCM. Isso corrobora o fato de que o diagnóstico de farmacodermia é eminentemente clínico, embora embasado por história clínica completa e adequada. Os resultados variaram desde achados inespecíficos sugestivos de farmacodermia a quadros histológicos compatíveis com eritema polimorfo e nodoso.

Há inúmeras controvérsias quanto ao tratamento mais adequado para as RCM. Segundo Riedl et al.,²⁴ a medida terapêutica mais importante e efetiva é a suspensão da droga supostamente responsável pela RCM. Além disso, corticóides sistêmicos acelerariam a recuperação de casos graves de hipersensibilidade medicamentosa. Corticóides tópicos e anti-histamínicos orais melhorariam os sintomas dermatológicos. No presente estudo, não houve suspensão de todos os medicamentos suspeitos, uma vez que, em alguns casos, o paciente havia feito uso esporádico da medicação supostamente responsável pela RCM e acabou desenvolvendo o quadro clínico posteriormente, sem que estivesse em vigência da medicação. A utilização de corticóides sistêmicos na terapêutica de RCM é ainda controversa na literatura, e, embora poucos estudos tenham mostrado benefício quanto sua utilização nas formas graves,^{25, 26} essa conduta foi instituída em porcentagem significativa dos casos aqui apresentados. Por ser estudo retrospectivo, não houve condições de justificar tais indicações.

Convém observar que o presente estudo avaliou RCM mais graves ou que exigiram mais tempo para elucidação e confirmação diagnósticas, uma vez que analisaram-se pacientes que necessitaram de internação na enfermaria de dermatologia. Não obstante, no momento da alta, a maior parte dos pacientes apresentou melhora ou cura. Apenas três pacientes (7%) evoluíram para óbito, dois com diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, e um com eritrodermia associada a graves complicações clínicas, justificando a taxa de mortalidade encontrada.

Sabe-se, entretanto, que grande número de casos de farmacodermias de apresentação mais frustrada não chega a ser avaliado por médicos (por suas fugacidade e baixa gravidade). Além disso, muitos outros são avaliados ambulatorialmente, não necessitando de internação hospitalar.

Dessa forma, é mister realizar anamnese detalhada e completa acerca dos medicamentos recente-

mente utilizados pelo paciente, bem como aqueles de uso prolongado, uma vez que, provavelmente, todos os medicamentos poderiam ser capazes de causar alguma erupção na pele, embora alguns, claramente, o façam mais regularmente do que outros.²⁷

É complexo chegar à conclusão de qual(ais) droga(s) seria(m) responsável(eis) pela RCM, visto que, comumente, o paciente faz uso de várias medicações de forma concomitante. Isso pôde ser observado pelo presente estudo, uma vez que mais da metade dos pacientes faziam uso de dois ou mais medicamentos.

Além disso, novas drogas vêm sendo introduzidas no mercado, sem, contudo, haver experiências científicas adequadas que revelem eventual maior probabilidade de causar reações cutâneas na população. Ademais, nem todas as reações cutâneas comprovadamente devidas a drogas são avaliadas por especialistas. Outro motivo que dificulta ainda mais o reconhecimento desse tipo de reação adversa é o fato de que esses casos não costumam ser acompanhados nem são notificados a um comitê de segurança de medicamentos ou algum órgão equivalente, ao qual caberia o registro e a listagem dos medicamentos usualmente envolvidos. Soma-se a isso a inexistência de modo facilmente disponível para testar possíveis reações a medicamentos. O teste definitivo seria repetir o uso da droga, a fim de observar recorrência do efeito colateral, o que, entretanto, é perigoso, pois pode resultar em anafilaxia ou eritrodermia incontrolável.²⁷

CONCLUSÕES

Reações cutâneas desencadeadas por drogas são freqüentes e podem ser difíceis de distinguir de outras patologias cutâneas. Determinam inúmeros padrões clínicos, sendo o exantema maculopapular o principal deles. Os antibióticos se incluem no grupo de medicamentos que mais freqüentemente desencadeou essas reações, seguidos por antiinflamatórios, anticonvulsivantes e analgésicos/antipiréticos. □

REFERÊNCIAS

1. Festa Neto C, Forlani LXR, Haddad ES, Souza PK. Farmacodermia: aspectos epidemiológicos, tipos clínicos e agentes causais. *An Bras Dermatol.* 1990;65:125-8.
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. Erupções por drogas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, Editors. *Dermatologia.* São Paulo: Artes Médicas; 2001. p. 603-619.
3. Weiss M, Adkinson Jr N. Diagnostic testing for drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am.* 1998;18:731-44.
4. Goolamali SK. Drug eruptions. *Postgrad Med J.* 1985;61:925-33.
5. Oliveira CME, Sannini ML, Enokihara MY, Michalany NS, Yamada S, Rotta O. Reações cutâneas a drogas. *An Bras Dermatol.* 1992;67:77-9.
6. Bigby M, Stern RS, Arndt KA. Allergic cutaneous reactions to drugs. *Prim Care.* 1989;16:713-27.
7. Blaiss M, De Shazo R. How do you classify adverse drug reactions? *Pediatr Clin North Am.* 1988;35:1131-47.
8. Golcman B, Golcman R, Castro LGM, Mizoguchi M. Necrose tecidual após injeção intramuscular de diclofenaco de sódio. *An Bras Dermatol.* 1991;66:65-9.
9. Digesu G, Tebyriça C, Tebyriça J, Rios J. Fotodermatite por piroxicam. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1989;12:125-8.
10. Cusano F, Capozzi M. Photocontact dermatitis from ketoprofen with cross-reactivity to ibuprofen. *Contact Dermatitis.* 1992;27:50-1.
11. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *Jama.* 1986;256:3358-63.
12. Djien V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. [Symptomatology and markers of the severity of erythematous drug eruptions]. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126:247-50. Pedir os autores o título em francês!
13. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
14. Criado P, Criado R, Vasconcellos C, Ramos R, Gonçalves A. Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens- Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol.* 2004;79:471-88.
15. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139: 683-93.
16. Sushma M, Noel MV, Ritika MC, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:567-70.
17. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:20-4.
18. Weissbluth M, Bakos L, Kuhl I, Zampese M. Farmacodermias num hospital geral de Porto Alegre. *An bras Dermatol.* 1984;59:165-8.
19. Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1972;68:1-89.
20. Ayala F, Fabbrocini G, Bartiromo F, Barberio E, Rescigno O, Di Simone L, et al. Adverse drug reactions: dermatological experience. *G Ital Dermatol Venereol.* 2006;141:17-20.
21. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149:1018-22.
22. Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:642-7.
23. Dubey A, Prabhu S, Shankar P, Subish P, Prabhu M, Mishra P. Cutaneous adverse drug reactions to modern medicines and initial experiences from a spontaneous adverse drug reaction reporting program in a tertiary care teaching hospital of Western Nepal. *JPAD.* 2005;15:222-6.
24. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician.* 2003;68:1781-90.
25. Criton S, Devi K, Sridevi PK, Asokan, PU. Toxic epidermal necrolysis--a retrospective study. *Int J Dermatol.* 1997;36:923-5.
26. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21:101-5.
27. du Vivier A. Doenças reativas da pele e erupções medicamentosas. In: du Vivier A, Mckee P, Editors. *Atlas de Dermatologia Clínica.* : São Paulo; Editora Manole Ltda.2000. p. 16.1-16.43.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:
Maria Regina Cavariani Silvares
Departamento de Dermatologia e Radioterapia
da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp,
Distrito de Rubião Junior, S/N.
18618-000 Botucatu – SP
Tel./Fax: (14) 38116015 / 38824922
e-mail: mregina@fmb.unesp.br

Como citar este artigo / *How to cite this article:* Silvares MRC, Abbade LPF, Lavezzo M, Gonçalves TM, Abbade JF. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *An Bras Dermatol.* 2008;83(3):227-32.