

Características das reações adversas cutâneas a medicamentos, especialmente em relação ao período de incubação, com base em pacientes hospitalizados^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Mais opções de medicamentos, cursos de tratamento prolongados e maior sobrevida do paciente contribuem para maior exposição aos medicamentos e, posteriormente, dão origem à incidência de reações adversas cutâneas a medicamentos (RACM).¹⁻³ Embora a maioria dos pacientes com RACM obtenha cura após a descontinuação do medicamento, tipos graves de RACM requerem intervenções hospitalares e são até potencialmente fatais.^{4,5} O presente relato analisou retrospectivamente as características de pacientes hospitalizados com RACM. Especificamente, o relato enfoca o período de incubação (PI) e fatores associados.

Foram incluídos neste estudo 308 pacientes confirmados com RACM hospitalizados no First Affiliated Hospital da Chongqing Medical University no período de 2013 a 2018. As características demográficas e clínicas desses pacientes foram coletadas do sistema de prontuários médicos eletrônicos. A relação entre o PI e outros fatores foi avaliada por análise de correlação, e as diferenças dos níveis de PI entre os diferentes subgrupos foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis. Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética do First Affiliated Hospital da Chongqing Medical University.

A **tabela 1** mostra as características basais dos pacientes avaliados. A média de idade dos pacientes foi de 47 anos; 49,7% eram do sexo feminino. Os resultados mostraram que o eritema multiforme e o exantema maculopapular foram as reações mais comuns, correspondendo a 30,5% e 26,6%, respectivamente. As RACM graves como síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SJS/NET) e reação cutânea associada a eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) foram responsáveis por 21% dos casos. A mediana do PI foi de quatro dias, com mediana do tempo de permanência de sete dias. Além disso, em cerca de 40% dos pacientes as lesões cutâneas afetaram a mucosa e mais de 70% dos pacientes desenvolveram RACM com memdicação por via de administração oral. Em relação aos medicamentos implicados, os antibióticos foram os mais comuns, afetando 36,7% de todos os pacientes, seguidos por medicamentos fitoterápicos chineses (24,7%), anti-inflamatórios não esteroidais (10,1%) e anticonvulsivantes (8,8%). Além disso, foram comparados os tipos de medicamentos implicados em pacientes

Tabela 1 Características clínicas de pacientes com erupções cutâneas adversas a medicamentos

	Todo os pacientes (n = 308)
<i>Idade, anos</i>	47,0 (31,0–62,0)
<i>Gênero, feminino</i>	153 (49,7%)
<i>Diagnóstico</i>	
SJS/NET	47 (15,3%)
DRESS	17 (5,5%)
Eritema multiforme	94 (30,5%)
EMP	82 (26,6%)
Erupção medicamentosa fixa	54 (17,5%)
Outros	14 (4,5%)
<i>Período de incubação, dias</i>	4,0 (1,0–10,0)
PI do DRESS	20,0 (4,0–28,5)
<i>Envolvimento da mucosa</i>	128 (41,6%)
<i>Tempo de permanência, dias</i>	7,0 (5,0–11,0)
<i>Comorbidades</i>	
Hipertensão	50 (16,2%)
Diabetes	46 (14,9%)
Doença renal crônica	14 (4,5%)
Cancer	10 (3,2%)
DPOC	7 (2,3%)
Doença autoimune	20 (6,5%)
Epilepsia	16 (5,2%)
<i>Medicamento implicado</i>	
Antibióticos ^a	113 (36,7%)
Medicamentos fitoterápicos chineses ^b	76 (24,7%)
AINEs ^c	31 (10,1%)
Anticonvulsivantes ^d	27 (8,8%)
Alopurinol	8 (2,6%)
Medicamentos anti-câncer	5 (1,6%)
Medicamentos antivirais	3 (1,0%)
Outros	24 (2,9%)
Medicamentos desconhecidos	21 (6,8%)
<i>Via de administração</i>	
Oral	223 (72,4%)
Injeção intramuscular	2 (0,6%)
Injeção intravenosa	62 (20,1%)
Desconhecida	21 (6,8%)
<i>Tratamento</i>	
Somente anti-histamínicos	11 (3,6%)
Somente ciclosporina	2 (0,6%)

com RACM graves e com RACM leves a moderadas. O resultado mostrou diferença significativa entre os dois subgrupos ($p < 0,001$). Os anticonvulsivantes e o alopurinol pareciam estar associados a tipos graves de RACM (**fig. 1**).

O PI foi a prioridade deste relato e foram analisados ainda os fatores associados ao PI, como mostrado na **tabela 2**. O resultado mostrou que os tipos de doença (Épsilon ao quadrado=0,153; $p < 0,001$), via de administração (Épsilon ao quadrado=0,060; $p < 0,001$) e medicamentos implicados (Épsilon ao quadrado=0,151; $p < 0,001$) foram os fatores correlacionados de maneira significativa. Entretanto, nenhuma associação significativa foi detectada entre o PI e gênero ($r_{\text{rank-biserial}}=0,002$; $p=0,973$), idade ($\rho=0,104$; $p=0,068$) e envolvimento da mucosa ($r_{\text{rank-biserial}}=0,132$;

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.05.003>

☆ Como citar este artigo: Chen X, Hu L, Xiao Z, Wu H, Chen A, Yu R. Characteristics of cutaneous adverse drug reactions with special respect to the incubation period based on hospitalized patients. *An Bras Dermatol.* 2023;98:229–35.

☆☆ Trabalho realizado no The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China.

Tabela 1 (Continuação)

	Todo os pacientes (n = 308)
Somente GC	266 (86,4%)
GC + Azatioprina	2 (0,6%)
GC + Ciclosporina	9 (2,9%)
GC + IgIV	3 (1,0%)
Somente glicirrizina	9 (2,9%)
Metotrexato	1 (0,3%)
Somente cuidados de suporte	5 (1,6%)

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRESS, reação cutânea associada à eosinofilia e sintomas sistêmicos; GC, glicocorticoides; IgIV, imunoglobulina intravenosa; EMP, exantema maculopapular; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; SJS, síndrome de Stevens-Johnson; NET, necrólise epidérmica tóxica.

^a Antibióticos incluem penicilinas, macrolídeos, quinolonas, cefalosporinas, sulfonamidas, aminoglicosídeos e antibióticos diversos.

^b Medicamentos fitoterápicos chineses. Eles incluem medicamentos chineses patenteados, amostras de ervas chinesas e ervas de fabricação própria.

^c AINEs incluem AINEs não seletivos, como aspirina e ibuprofeno, e AINEs seletivos, como celecoxibe e meloxicam.

^d Anticonvulsivantes incluem carbamazepina, fenitoína, lamotrigina e gabapentina.

p = 0,054). Com base nesses resultados, comparamos os níveis de PI entre os diferentes subgrupos (fig. 2). Os pacientes que receberam alopurinol e anticonvulsivantes tiveram PI mais longos do que com outros medicamentos; a administração oral apresentou PI mais longo do que a injetável e RACM graves mais longas do que RACM leves

Tabela 2 Fatores associados ao período de incubação

	Tamanho do p efeito		Medidas
Gênero	0,002	0,973	Rank-biserial
Idade	0,104	0,068	rho de Spearman
Tipos de doenças	0,153	< 0,001	χ^2
Via de administração	0,060	< 0,001	χ^2
Envolvimento de mucosa	0,132	0,054	Rank-biserial
Medicamento implicado	0,151	< 0,001	Épsilon ao quadrado

a moderadas (p < 0,05 para todos, fig. 2 A–C). A mesma associação também pode ser observada se a proporção de cada subgrupo por PI fosse apresentada a cada três dias (fig. 2 D–F). A figura mostrou que embora quase todos os subgrupos pudessem ser detectados em cada grupo categorizado por PI, a distribuição de cada subgrupo foi distorcida e acumulada em determinada categoria de PI, indicando a associação entre o PI e esses fatores.

O presente estudo analisou minuciosamente os PI de RACMs baseados na hospitalização e fatores associados. Entretanto, a principal limitação deste estudo é como determinar com precisão os medicamentos implicados e PI. Embora o PI e o medicamento responsável pela RACM de cada paciente tenham sido registrados no sistema de prontuários médicos eletrônicos, o desenho retrospectivo significou que os critérios não foram unificados. Conseqüentemente, os resultados podem apresentar viés.

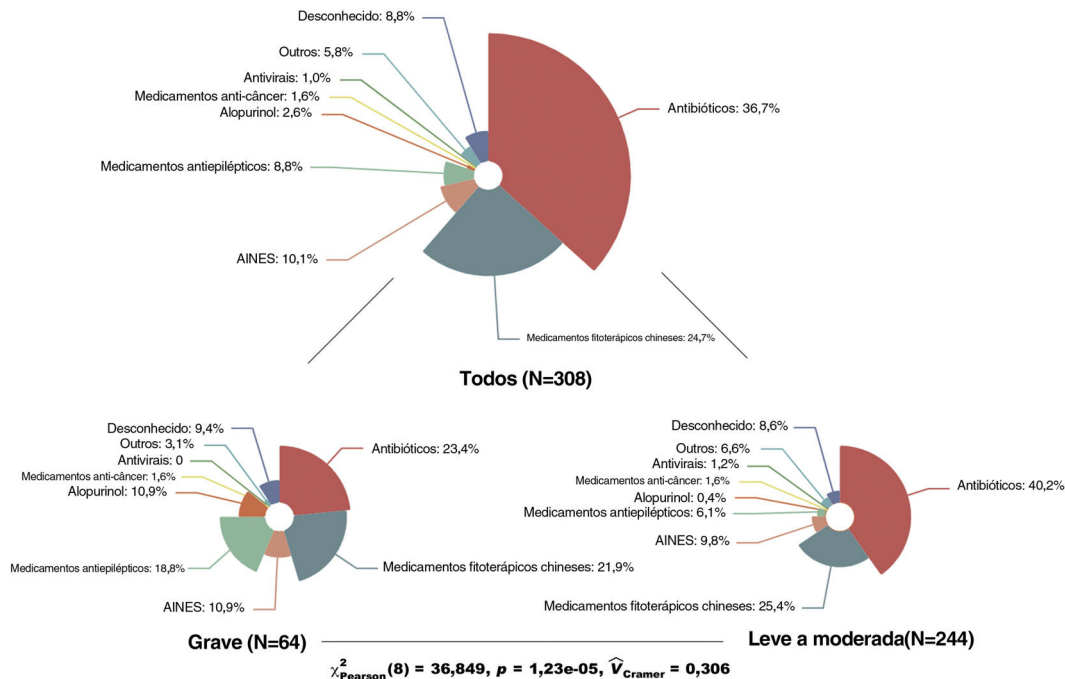


Figura 1 Distribuições de tipos de medicamentos implicados no total de pacientes e nos pacientes com reações adversas cutâneas dos tipos grave e leves a moderadas. A diferença foi comparada pelo teste do qui-quadrado e calculado o V de Cramer. AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais.

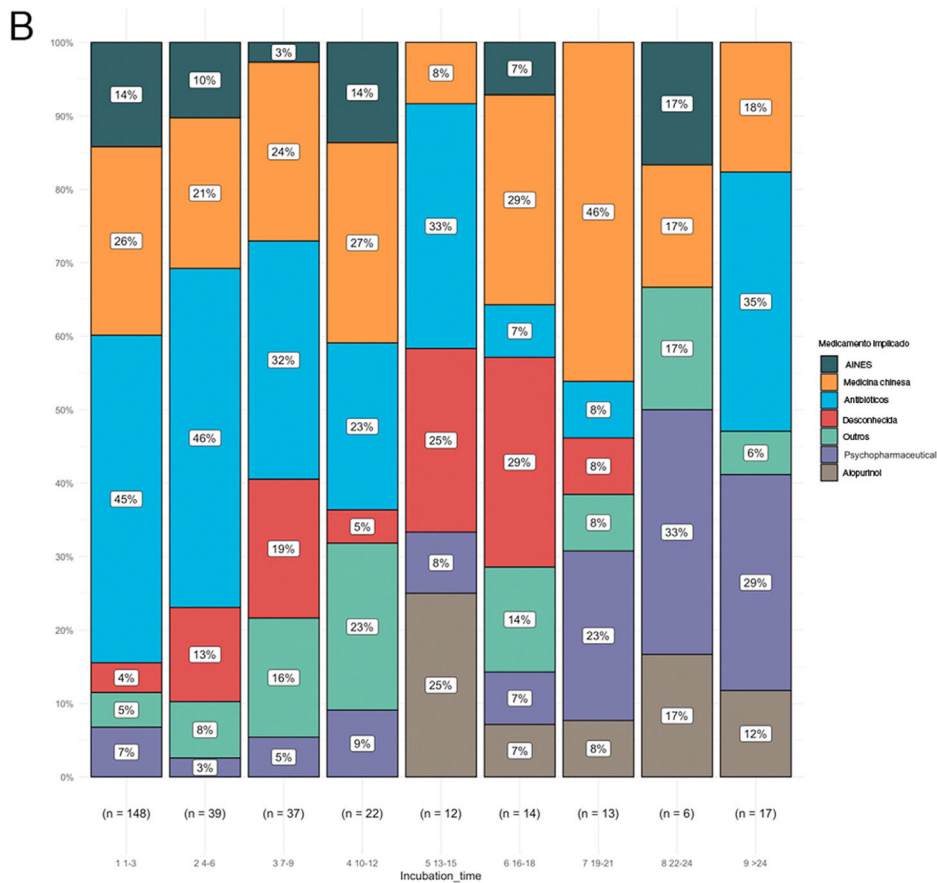
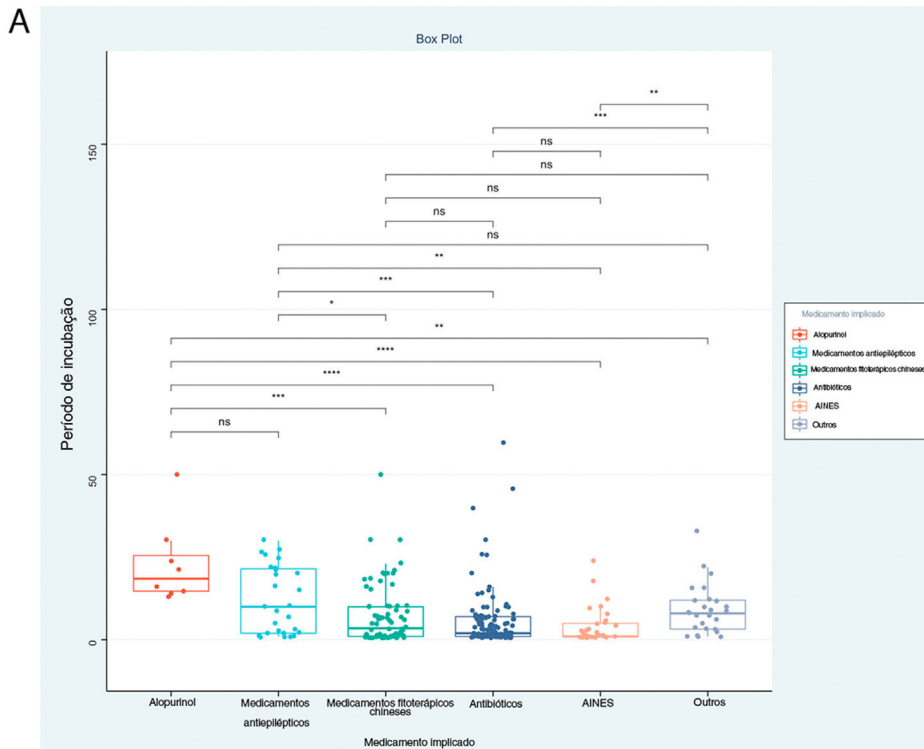


Figura 2 Níveis e distribuições do período de incubação entre subgrupos de pacientes com reações adversas cutâneas. Os níveis do período de incubação foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis e a análise *post-hoc* foi ajustada pelo teste de Bonferroni. DRESS, reação cutânea associada à eosinofilia e sintomas sistêmicos; EMP, exantema maculopapular; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; SJS, síndrome de Stevens-Johnson; NET, necrólise epidérmica tóxica.

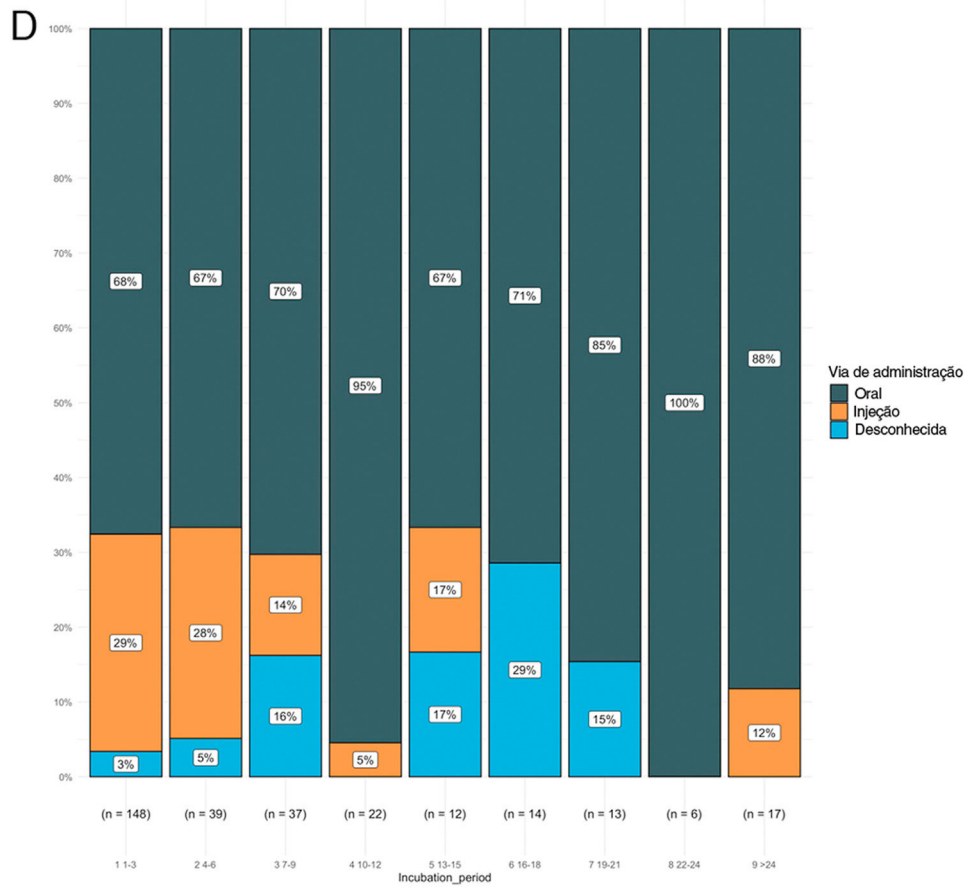
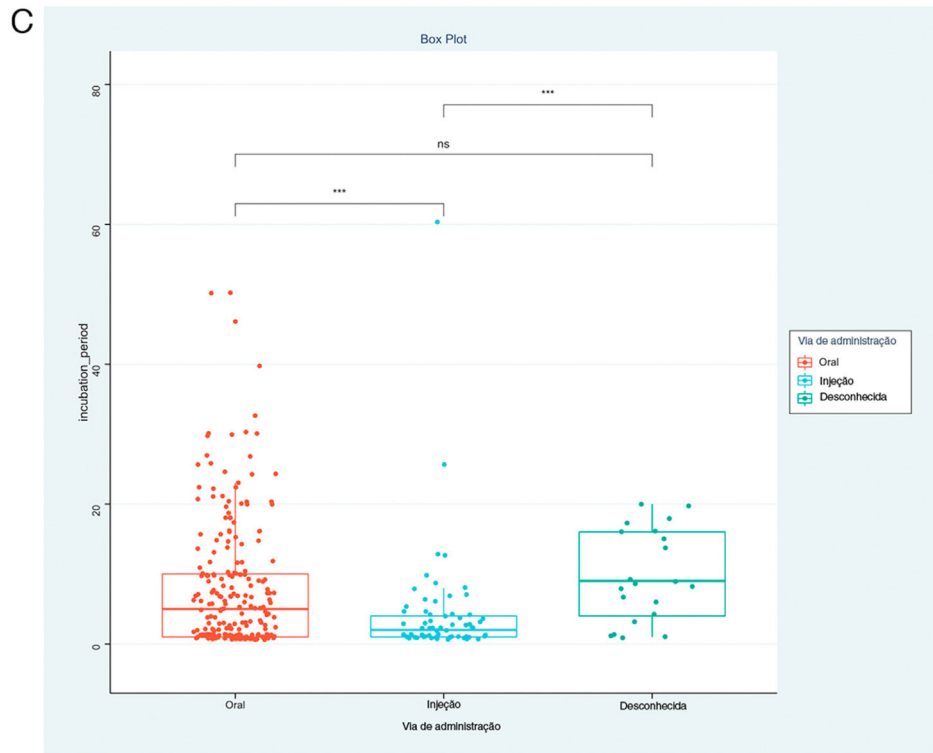
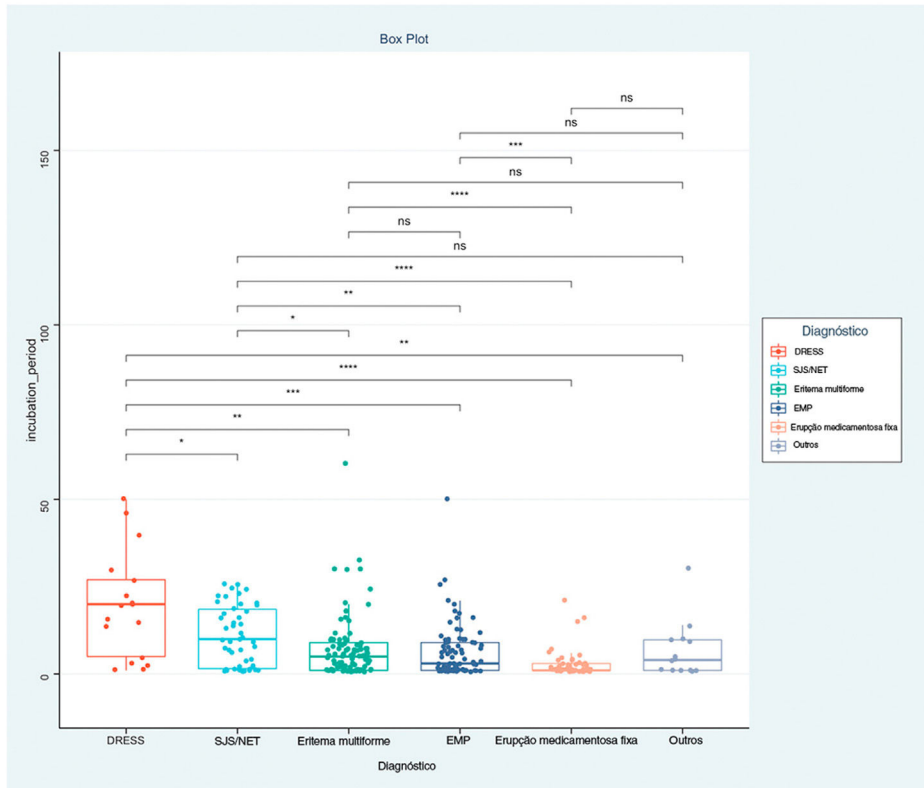


Figura 2 (Continuação)

E



F

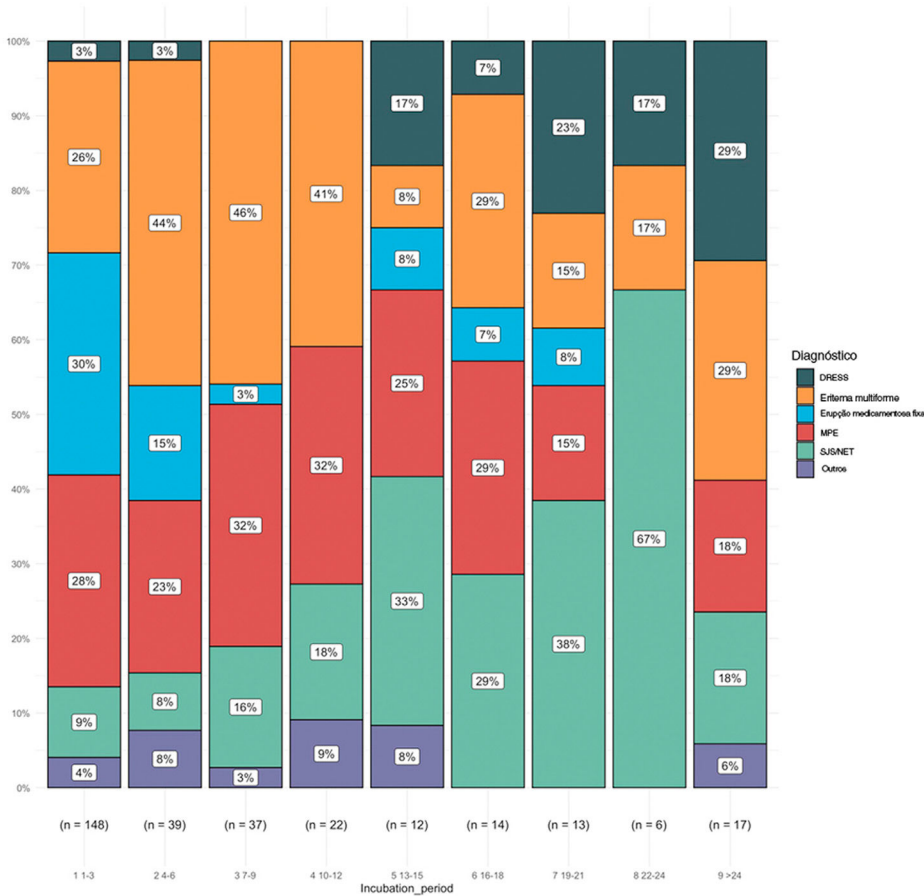


Figura 2 (Continuação)

Esta análise descritiva sugeriu que tipos graves e leves a moderados de RACM podem ser doenças diferentes, especialmente em relação aos medicamentos implicados e PI. PI mais longos foram significativamente associados a tipos graves, administração oral e uso de alopurinol/anticonvulsivantes. Esse resultado pode ser útil para entender os PI das RACM e avaliar a gravidade das mesmas.

Suporte financeiro

Esse estudo foi financiado pela Postdoctoral Research Foundation of Chongqing Medical University (n° 2-01-02-04-P0474) e Special Foundation for Postdoctoral Research Projects of Chongqing, Número da concessão: 2021XM3080.

Contribuição dos autores

Xiaoli Chen: Metodologia; curadoria de dados; visualização.
Li Hu: Concepção; administração do projeto.
Zupeng Xiao: Recursos; redação - revisão e edição.
Hanyi Wu: Validação; curadoria de dados.
Aijun Chen: Investigação; supervisão.
Rentao Yu: Análise formal; aquisição de financiamento; software; redação - rascunho original.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimento

Os pacientes descritos neste manuscrito deram consentimento informado por escrito para a publicação dos detalhes de seu caso.

Referências

1. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Seminars in Immunopathology*. 2016;38:75–86.
2. Chan FL, Shear NH, Shah N, Olteanu C, Hashimoto R, Dodiuk-Gad RP. New Discoveries and Updates on Cutaneous Adverse Drug Reactions Presented at the 24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019. *Drug Saf*. 2020;43:179–87.
3. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:956–66.
4. Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J, Kang X. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:282–98.
5. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996–2011.

Xiaoli Chen ¹, Li Hu ¹,
Zupeng Xiao ¹, Hanyi Wu ¹,
Aijun Chen ^{*}
e Rentao Yu ^{*}

Departamento de Dermatologia, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

* Autor para correspondência.

E-mails: cajhx888@aliyun.com (A. Chen),
rentaoyu@hotmail.com (R. Yu).

¹ Esses autores contribuíram igualmente para o artigo.

Recebido em 4 de abril de 2022; aceito em 31 de maio de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.12.021>

2666-2752/ © 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Eficácia do *Polypodium leucatomos* oral, colchicina creme e mebutato de ingenol no tratamento de ceratoses actínicas e campo de cancerização cutâneo: ensaio clínico randomizado^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Campo de cancerização cutâneo (CCC) compreende área de pele clinicamente normal com células geneticamente

alteradas, justificando a alta incidência de neoplasias ou a recorrência de tumores completamente excisados.¹ Ceratose actínica (CA) é manifestação da atividade do CCC, cujo tratamento pode contribuir na redução de tumores cutâneos.²

Polypodium leucatomos (PL) contém polifenóis com possível atividade antineoplásica. Tratamento com terapia fotodinâmica (PDT) associada a PL oral durante seis meses reduziu em 88% a contagem de CA facial, o que foi ligeiramente superior ao tratamento com PDT isolada (71%).³ Colchicina tópica promoveu redução na contagem de CAs semelhante a uma sessão de PDT, nos antebraços.⁴ Mebutato de ingenol (MI) proporciona 42% de *clearance* total de CAs nos antebraços, com efeito sustentado após seis meses.⁵

Até o momento, não há estudos comparando colchicina com MI no tratamento do CCC, ou avaliando a eficácia do PL oral.

Realizou-se ensaio randomizado, autocontrolado, fatorial, duplo-cego para o tratamento oral e aberto para os tratamentos tópicos, objetivando avaliar a eficácia do creme

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.04.006>

[☆] Como citar este artigo: Miola AC, Miot HA. Efficacy of oral *Polypodium leucatomos*, colchicine cream and ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2023;98:236–9.

^{☆☆} Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.