

Reacções adversas medicamentosas em dermatologia

Experiência do Núcleo de Farmacovigilância Dermatológica do H.U.C.

A. FIGUEIREDO (1), M. GONÇALO (2), A. POIARES BAPTISTA (3) e F. TEIXEIRA (4)

CLÍNICA DE DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA DA FACULDADE DE MEDICINA DE COIMBRA
(Director: Prof. Doutor A. POIARES BAPTISTA)

CADEIRA DE FARMACOLOGIA CLÍNICA DA FACULDADE DE MEDICINA DE COIMBRA
(Director: Prof. Doutor FREDERICO TEIXEIRA)

RESUMO

No âmbito das actividades das Disciplinas de Dermatologia e de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Coimbra, foi há um ano criado o Núcleo de Farmacovigilância Dermatológica do H.U.C..

Durante o primeiro ano de actividade foram aí observados por reacções cutâneas medicamentosas 77 doentes, sendo 30 do sexo masculino e 47 do sexo feminino. Em 55 doentes, as reacções adversas ocorreram após uso sistémico de fármacos e, em 22, após medicação tópica. Os critérios de imputabilidade adoptados foram os do Sistema Nacional de Farmacovigilância Francês.

Os fármacos de uso sistémico incriminados repartem-se por: Antibióticos e antimicrobicos sistémicos (41,5%), anti-inflamatórios não esteróides e analgésicos (27,7%), modificadores psíquicos e anti-epilépticos (12,3%), diuréticos e anti-hipertensores (4,6%) e outros fármacos (13,9%). Das substâncias de uso tópico, destacam-se: Antisépticos líquidos (36,4%), antibióticos usados topicamente (31,8%), prometazina creme (27,3%).

Relativamente às reacções adversas aos fármacos de uso sistémico, a urticária (33,3%), a erupção morbiliforme (28,6%) e as erupções por fotosensibilidade (14,3%) foram as mais frequentes. No que diz respeito aos efeitos secundários após terapêutica tópica (22 doentes observados), 21 apresentaram eczemas de contacto, 5 dos quais em generalização, e uma erupção por fotosensibilização.

O presente trabalho pretende realçar: A importância clínica das reacções cutâneas medicamentosas; a referência de efeitos secundários ainda não descritos na literatura; a elevada frequência de erupções por fotosensibilidade; a evidenciação da necessidade absoluta de implementar em Portugal a criação de um Serviço Nacional de Farmacovigilância.

(1) Assistente de Dermatologia e Venereologia da Faculdade de Medicina de Coimbra. Especialista de Farmacologia Clínica.

(2) Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

(3) Professor Catedrático da Faculdade de Medicina e Director do Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

(4) Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Coimbra. Especialista de Farmacologia Clínica.

SUMMARY

One year ago, on the field of action of the Dermatology and Clinical Pharmacology chairs of the Coimbra Faculty of Medicine, a Dermatological Pharmacovigilance Nucleus was created.

During the first year of activity 77 patients (30 males and 47 females) were examined for adverse cutaneous reactions. In 55 patients the dermatological side effects occurred during systemic drug therapy and in 22 after topical treatment. Imputability criteria of the French Pharmacovigilance System were observed.

Imputed systemic drugs were: Antibiotics (41,5%), non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics (27,7%), psychomodulators and antiepileptics (12,3%), diuretics and antihypertensive agents (4,6%), other drugs (13,9%). Relating to topical drug therapy the imputed drugs were: Antiseptics (36,4%), topical antibiotics (31,8%), promethazine cream (27,3%).

Concerning adverse cutaneous reactions during systemic therapy, urticaria (33,3%), morbiliform eruptions (28,6%) and photosensitive reactions (14,3%) were the more frequent. Relating to topical therapy adverse effects (22 patients observed), contact eczema was seen in 21, 5 of them in generalization, and 1 with a photosensitive eruption.

In the present work we want to point out: The clinical importance of the adverse cutaneous reactions; the description «de novo» of some dermatological side effects not yet referred in the literature; the great frequency of the photosensitive reactions. Our work also shows the absolute necessity for developing in Portugal a Pharmacovigilance National Service.

I — INTRODUÇÃO

Os efeitos secundários cutâneos a fármacos são situações correntes na prática clínica dermatológica, tendo a sua frequência vindo a aumentar nos últimos anos: Abrangem actualmente 25-35% de todas as reacções adversas medicamentosas[10].

Tal aumento do número (e gravidade) dos efeitos secundários cutâneos medicamentosos deve-se-á, entre outros, essencialmente aos seguintes factores: 1) — O aumento do consumo de fármacos a nível mundial; 2) — O aumento da potência terapêutica e da consequente toxicidade potencial dos medicamentos mais recentemente introduzidos no mercado; 3) — A incapacidade dos ensaios de pré-comercialização em detectar alguns efeitos secundários raros, nomeadamente os devidos a sobredosagem por acumulação, a predisposição genética ou a interacção com outros fármacos; 4) — O aumento da longevidade humana, com consequente recurso à polimedicação em indivíduos já por si com redução das capacidades de metabolização e eliminação; 5) — A predisposição para efeitos secundários cutâneos de alguns grupos, tais como as mulheres, os idosos, os indivíduos do Norte da Europa e, para algumas reacções adversas, a presença de determinados HLA.

Embora habitualmente benignos, estes efeitos secundários são eventualmente fatais e têm permitido colocar sob vigilância especial alguns fármacos que mais tarde se revelaram com potencialidades tóxicas importantes, quer a nível

cutâneo quer a outros níveis, como aconteceu com alguns anti-inflamatórios não esteróides. Por outro lado, alguns destes efeitos secundários são autênticas «janelas abertas» sobre a etiopatogenia, ainda desconhecida, de algumas dermatoses, como acontece por exemplo com a psoríase induzida ou agravada pelos bloqueadores adrenérgicos beta, lítio ou anti-inflamatórios não esteróides ou com o lúpus eritematoso sistémico induzido pela D-penicilamina, procainamida ou hidralazina. Não será, pois, de estranhar que qualquer programa de Farmacovigilância dê particular importância aos núcleos criados junto dos Serviços de Dermatologia.

II — EXPERIÊNCIA DO NÚCLEO DE FARMACOVIGILÂNCIA DERMATOLÓGICA DO H. U. C.

1. Metodologia

No âmbito das actividades das disciplinas de Dermatologia e de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Coimbra, foi há um ano criado o Núcleo de Farmacovigilância Dermatológica.

Como primeira atitude foi elaborado um protocolo de exame dos doentes, definidos os critérios a adoptar para a correcta interpretação das reacções adversas surgidas e a respectiva atribuição do grau de responsabilidade dos medicamentos implicados, decidindo-se adoptar como critérios de

imputabilidade os do Sistema Nacional de Farmacovigilância Francês, inicialmente propostos por Dangoumau e col., em 1978[2], e depois discutidos e actualizados até à versão final, publicada em 1985 no Avis au Bulletin Officiel[9], e então comentada por Lagier e col.[1,11]. Tais critérios incluem: 1) — A definição de uma imputabilidade extrínseca, isto é, baseada nas referências bibliográficas conhecidas (B); 2) — A decisão da imputabilidade intrínseca (I), por critérios cronológicos (C) — (Quadro I) —, critérios semiológicos (S) — (Quadro II) — e, depois, a conjugação destes dois grupos de critérios — (Quadro III).

A segunda atitude foi a divulgação a todos os Serviços do H.U.C. da existência do Núcleo e o pedido de envio ou comunicação de todos os doentes com reacções cutâneas e/ou mucosas eventualmente relacionadas com o uso de medicamentos.

2. Resultados

a) População

Durante o primeiro ano de actividade (no período de 1 de Novembro de 1987 a 31 de Outubro de 1988), foram por nós examinados 77 doentes portadores de 85 reacções adversas a medicamentos: 30 do sexo masculino e 47 do sexo feminino.

A idade média destes doentes foi de 47,0 anos, com as maiores incidências nos períodos etários: 1) — 51-60 anos = 17; 2) — 31-40 anos = 16; 3) — 61-70 anos = 13. Todavia, se nos homens a maior incidência ocorreu naquela década dos 51-60 anos (12), nas mulheres verificou-se mais cedo, na década dos 31-40 anos (12) — (Fig. 1).

Em 55 doentes, as reacções adversas ocorreram após uso sistémico de fármacos (65, já que 9

QUADRO I — Combinação dos critérios cronológicos

Administração do Medicamento	Modo de aparecimento da reacção						
	Muito sugestivo			Compatível			Incompatível
Suspensão do medicamento	Readministração do medicamento						
	R (+)	R (0)	R (-)	R (+)	R (0)	R (-)	
Evolução sugestiva <i>Paragem — Regressão</i>	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolução não conclusiva <i>Regressão espontânea ou só após tratamento; Elementos insuficientes; Lesões irreversíveis</i>	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Evolução não sugestiva <i>Não regressão. Regressão apesar de continuar o tratamento</i>	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Cada medicamento deve ser imputado sucessivamente e de maneira independente.

C3 — Provável; C2 — Possível; C1 — Duvidoso; C0 — Parece de excluir o papel do medicamento.

QUADRO II — Combinação dos critérios semiológicos

Semiologia (Clínica ou paraclínica)	Evocando o papel do medicamento (e/ou factor muito favorecedor válido)			Outras eventualidades semiológicas			
	Outra explicação não medicamentosa:	L (+)	L (0)	L (-)	L (+)	L (0)	L (-)
Ausente		S3	S3	S1	S3	S2	S1
Possível		S3	S2	S1	S3	S1	S1

Cada medicamento deve ser imputado sucessivamente e de maneira independente.

S3 — Provável; S2 — Possível; S1 — Duvidosa.

QUADRO III
Tabela de decisão da imputabilidade intrínseca

Cronologia	Semiologia		
	S ₁	S ₂	S ₃
C ₀	I ₀	I ₀	I ₀
C ₁	I ₁	I ₁	I ₂
C ₂	I ₁	I ₂	I ₃
C ₃	I ₃	I ₃	I ₄

I₄ — Imputabilidade intrínseca muito provável;
I₃ — Provável; I₂ — Possível; I₁ — Duvidosa; I₀ — Parece de excluir.

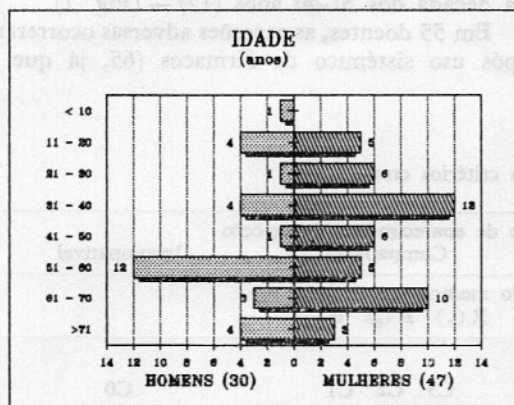


FIGURA 1

doentes utilizavam associações) e em 22 doentes, após aplicação tópica de substâncias activas (34, já que 8 doentes utilizavam várias substâncias simultaneamente).

b) — *Reacções adversas por fármacos de uso sistémico*

1. As reacções adversas dermatológicas conseqüentes à utilização de fármacos administrados por via sistémica foram em número de 63, já que 7 dos 55 doentes apresentaram mais do que um tipo de reacção, sendo de destacar (Fig. 2): Urticária, em 38,2% dos doentes, correspondendo a 33,3% das reacções; erupção morbiliforme, em 32,7% dos doentes (28,6% das reacções); erupções por fotosensibilidade, em 16,4% dos doentes (14,3% das reacções); eritema multiforme, incluindo 1 Síndrome de Stevens-Johnson, em 5,5% dos doentes, (4,4% das reacções); hemorragias de tipo peteiquial,



FIGURA 2

em 5,5% dos doentes (4,4% das reacções); eritema pigmentado fixo em 3,6% dos doentes (3,2% das reacções); lesões eritemato-papulosas, alopecia, pustulose exantemática aguda, vasculite urticariana, psoríase pustulosa, líquen plano erosivo e síndrome de Lyell, um caso de cada.

2. Sendo doentes que do Serviço de Urgência ou de outros Serviços Hospitalares eram enviados a Dermatologia para observação e orientação terapêutica da situação clínica surgida, compreender-se-á que em 16,0% dos doentes as reacções adversas fossem de gravidade acentuada, em 75,0% de gravidade média e em 9,0% de gravidade moderada — (Fig. 3-A) —, tendo em conta critérios clínicos (área corporal envolvida e sintomatologia).

Em 21,8% dos casos houve desaparecimento da reacção apenas com a suspensão do fármaco culpa-

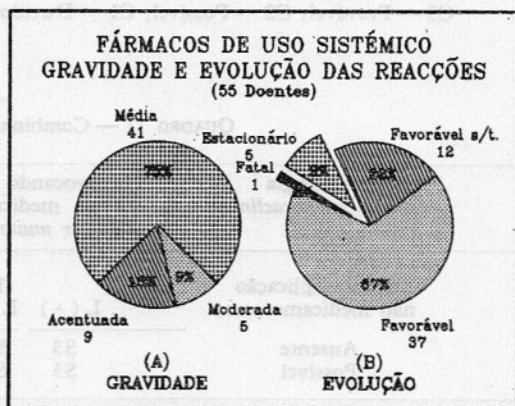


FIGURA 3

bilizado — (Fig. 3-B). Um doente com Síndrome de Lyell (uma jovem de 13 anos, a tomar carbamazepina + valproato de sódio) veio a falecer. Contudo, não parece ser de atribuir tal evolução directamente às lesões cutâneas, nesse momento já em fase de remissão; terá provavelmente sido devida a acidente cardíaco relacionado com uma situação de hipomagnesiemia muito acentuada e resistente à terapêutica instituída.

3. Os fármacos de uso sistémico incriminados repartem-se fundamentalmente por (Fig. 4): Antibióticos e outros antimicrobianos sistémicos, 41,5% — (Quadro IV); Anti-inflamatórios não esteróides (A.I.N.E.), analgésicos e outros fármacos utilizados como analgésicos ou anti-inflamatórios, 27,7% — (Quadro V); Modificadores psíquicos e anti-epilépticos, 12,3% — (Quadro VI); Diuréticos e anti-hipertensores, 4,6%, e outros, 13,9% — (Quadro VII).

Apenas em 11,8% dos casos há associação medicamentosa não aconselhada ou patologia prévia contra-indicando a utilização dos fármacos

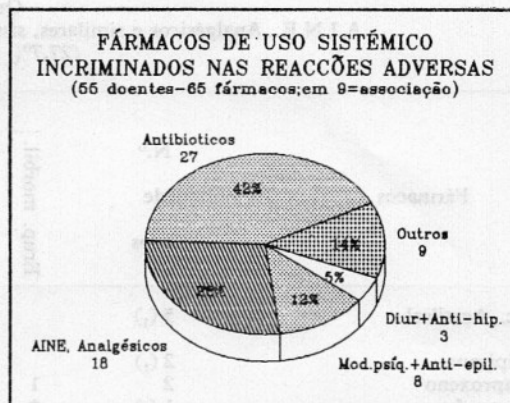


FIGURA 4

prescritos. A título exemplificativo, citam-se: 3 casos de urticária em doentes com passado de rinite alérgica ou asma brônquica medicados com ceto profeno (1) ou ampicilina (2); 1 caso de urticária após amoxicilina e flucloxacilina em doente com história de hipersensibilidade à penicilina.

QUADRO IV
Antibióticos e outros antimicrobianos sistémicos incriminados nas reacções adversas (41,5% dos fármacos)

Fármacos	N.º de casos	Reacções Adversas					Imputabilidade		
		Erup. morb.	Urticária	Erup. fotos.	Erit. polimorfo	Erup. rosaceiforme	Pust. exant.	Intrinseca	Bibliografia
Penicilina G	1	*			*			I ₄	B ₃
Flucloxacilina	1 (1)	1						I ₄	B ₃
Ampicilina e S.	10 (1)	6 *	3 *		1	1		10 I ₄	B ₃
Tienamicina	1	1						I ₄	B ₃
Cefalosporinas	2	2						2 I ₄	B ₃
Espiramicina	1	1						I ₃	B ₃
Cotrimoxazol	4 (2)	2 *	3 *	1				4 I ₄	B ₃
Norfloxacina	1		*	*				I ₄	B ₃
Nitrofurantoina	2 (2)		1		1			2 I ₄	B ₃
Griseofulvina	1			1				I ₄	B ₃
Isoniazida									B ₃
Rifampicina	1					1		I ₄	B ₃
Pirazinamida									B ₃

I₄ — Muito provável; I₃ — Provável; B₃ — Provável.
(1) — 1 doente com Flucloxacilina + Amoxicilina; (2) — 1 caso de associação com Ibuprofeno; (3) — 1 caso de associação com Lorazepam; * — Algumas reacções em simultâneo.

QUADRO V
A.I.N.E., Analgésicos e similares, sistémicos, incriminados nas reacções adversas
(27,7% dos fármacos)

Fármacos	N.º de casos	Reacções Adversas				Imputabilidade	
		Erup. morbíl.	Urticária	Erup. fotos.	Erit. pig. fixo	Intrinseca	Bibliografia
Ac. Acetilsal.	5 (1)		5			4 I ₄ 1 J ₃	B ₃ B ₃
Dipirona	2 (1)		2			2 I ₄	B ₃
Naproxeno	2	1	*			2 I ₄	B ₃
Ibuprofeno	1 (2)	*	*			1 I ₃	B ₃
Cetoprofeno	1		1			1 I ₄	B ₃
Carprofeno	1			1		1 I ₄	B ₃
Piroxicam	3			2	1	3 I ₄	B ₃
«Ilvico» (2)	1		1			1 I ₄	B ₃
«Avamigram» (2)	1		1			1 I ₄	B ₃
α-Quimiotrip.	1		1			1 I ₄	B ₃

I₄ — Muito provável; I₃ — Provável; B₃ — Provável.

(1) — 1 caso de associação; (2) — Associação com Cotrimoxazol; (2) — Associação farmacêutica.

* — Algumas reacções em simultâneo.

QUADRO VI
Modificadores psíquicos e anti-epilépticos incriminados nas reacções adversas
(12,3% dos fármacos)

Fármacos	N.º de casos	Reacções Adversas						Imputabilidade		
		Erup. morbíl.	Urticária	Erup. Fotos.	Erit. polimorfo	S. Stev.-Joh.	S. Lyell	Psoríase pust.	Intrinseca	Bibliografia
Lorazepam	2 (1)	1 *	1 *		1				I ₄	B ₃
Carb. de Lítio	1								I ₄	B ₃
Carbamazepina	4 (2,3)	1		1		1	1	1	3 I ₄	B ₃
Valpr. de Sódio	1 (2)						1		1 I ₃ 1 I ₄	B ₃ B ₃

I₄ — Muito provável; I₃ — Provável; B₃ — Provável.

(1) — 1 caso de associação com Nitrofurantoina e 1 com Parenterovit; (2) — 1 caso de associação entre si; (3) — 1 caso de associação com «Hidroclorotiazida + Amilorido»; * — Algumas reacções em simultâneo.

De notar no Quadro VII a referência a 3 casos de reacções adversas dermatológicas não descritas na literatura: 1 eritema pigmentado fixo (em indivíduo do sexo feminino, de 80 anos de idade) com o captopril, fármaco para o qual estão referidas com uma frequência elevada diversas reacções adversas cutâneas[5,6,8,13], mas não a agora

descrita; 1 caso de líquen plano com envolvimento da mucosa oral, confirmado histologicamente e resistente ao tratamento com etretinato e corticosteróides sistémicos (em doente do sexo masculino, com 59 anos e em tratamento por mieloma múltiplo) e 1 caso de reacção por fotosensibilidade e eczema purpúrico (em doente do sexo masculino,

QUADRO VII
Outros fármacos de uso sistémico incriminados nas reacções adversas
(18,5% dos fármacos)

Fármacos	N.º de casos	Reacções Adversas							Imputabilidade		
		Erup. morbil.	Urticária	Erup. fotos.	Erit. pig. fixo	Erit. polimorfo	Petéquias	Eczema	Liquen plano	Alopécia	Intrínseca
Alopurinol	2 (1)	1		1 *				1 *		I ₄	B ₃
Warfarina	2					2				I ₄	B ₃
Parenterovit	1 (2)	*	*							I ₄	B ₃
Ranitidina	1					1				I ₄	B ₃
«Hidr. + Amil.» (4)	2 (3)			1			1			I ₄	B ₃
Captopril	1				1					I ₂	B ₀
Interferon	2 (1)			1 *				1 *	1	I ₂	B ₀
Cocktail Citost.	1								1	I ₄	B ₃

I₄ — Muito provável; I₃ — Provável; I₂ — Possível; B₃ — Provável; B₀ — Não descrito.

(1) — 1 caso de associação entre si; (2) — Associação com Lorazepam; (3) — 1 caso de associação com Carbamazepina; (4) — Associação farmacêutica; * — Algumas reacções em simultâneo.

com 56 anos e em tratamento por melanoma maligno), ambos surgidos durante o tratamento com interferon alfa 2B.

Da análise dos Quadros IV e V, esquematizados na Fig. 5, ressalta evidente a importância dos antibióticos e dos A.I.N.E. e analgésicos na génese das reacções adversas dermatológicas: correspondem a 69,2% dos fármacos incriminados e foram utilizados por 42 dos 55 doentes (76,4%) que apresentaram reacções adversas. De salientar, contudo, que para cada um dos grupos referidos as reacções predominantes são muito diferentes: para

os antibióticos e similares, a erupção morbiliforme (13 casos) e a urticária (8 casos) correspondem a 72,4% das reacções adversas do grupo; para os A.I.N.E., analgésicos e similares, a urticária (12 casos) ocupa, só por si, 66,7% das reacções adversas descritas para o grupo.

Analisando todos estes resultados sob outro ângulo, é visível que, predominantemente:

1) Nos 21 casos de urticária estão implicados: Em 12 (57,1%), A.I.N.E. e analgésicos (em 5 deles, o ácido acetilsalicílico); em 8 (38,1%), antibióticos e similares.

2) Nos 18 casos de erupção morbiliforme estão implicados: em 13 (72,2%), antibióticos e similares (em 10 dos casos, betalactaminas); em 2 (11,1%), A.I.N.E. (derivados propiónicos).

3) Nos 9 casos de erupção por fotosensibilidade estão implicados: em 3 (33,3%), antibióticos e similares (cotrimoxazol, griseofulvina e norfloxacina); em 3 (33,3%), A.I.N.E. (piroxicam e carprofeno); nos 3 restantes, carbamazepina, alopurinol e interferon alfa 2B.

Será também importante referir que os casos mais graves foram: 1) — O falecimento de uma jovem de 13 anos de idade a tomar valproato de sódio e carbamazepina, embora, como atrás se referiu, não seja de atribuir esta evolução fatal ao

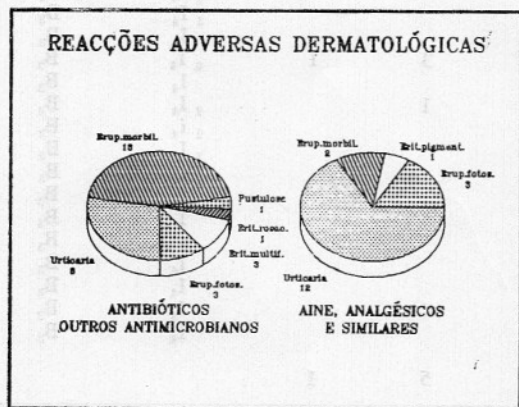


FIGURA 5

envolvimento cutâneo; 2) — O aparecimento de uma Síndrome de Stevens-Johnson numa mulher de 66 anos durante o tratamento com carbamazepina e uma associação de hidroclorotiazida e amiloride; contudo, a doente recuperou progressivamente após tratamento com altas doses de corticosteróides sistémicos; 3) — A evolução de uma psoríase discreta para uma psoríase pustulosa generalizada, em doente do sexo masculino, de 57 anos de idade, após medicação prolongada com carbonato de lítio; o paciente melhorou de uma forma muito lenta e gradual após a suspensão do carbonato de lítio, parecendo não ter havido qualquer benefício com as terapêuticas entretanto experimentadas, como aliás está já referido na literatura[12].

c) Reacções adversas por fármacos de uso tópico

As reacções adversas dermatológicas consequentes à aplicação tópica de fármacos foram em número de 22: 21 eczemas de contacto, 5 dos quais

em generalização; 1 erupção por fotosensibilização — (Quadro VIII).

12 destes doentes (54,5%) tinham, como patologia subjacente à utilização destes tópicos, úlcera de perna e/ou dermite de estase.

Entre as 34 substâncias activas responsabilizadas, após realização de testes epicutâneos, destacam-se: Antisépticos líquidos (eosina, mercurocromo, mertiolato e/ou polivinilpirrolidona iodada), em 36,4% dos doentes; antibióticos tópicos diversos, em 31,8% dos doentes; prometazina em creme, em 27,3% dos doentes — (Quadro VIII) e (Fig. 6).

É de realçar o elevado número de casos de sensibilização de contacto consequentes à utilização tópica de antissépticos líquidos e antibióticos diversos (alguns utilizados simultânea ou sequencialmente de modo criticável), bem como da prometazina, utilizada como anti-histamínico em situações de prurido nas áreas adjacentes às úlceras de perna. De salientar também que 8 (36,4%) dos doentes estavam polissensibilizados (alérgicos a vários fármacos tópicos que vinham aplicando).

QUADRO VIII
Fármacos de uso tópico incriminados nas reacções adversas

Fármacos	N.º de casos	Reacções Adversas			Imputabilidade	
		Eczema contacto	Ecz. cont. general.	Erup. fotos.	Intrínseca	Bibliográfica
Mertiolato	6 (4*)	6			6 I ₄	B ₃
Mercurocromo	4 (4*)	4			4 I ₄	B ₃
Eosina	2 (2*)	2			2 I ₄	B ₃
P.V.P. Iodada	1 (1*)	1			1 I ₄	B ₃
Prometazina	6 (3*)	2	3	1	6 I ₄	B ₃
Etofenamato	1	1			1 I ₄	B ₃
Sulf. Neomicina	2 (1*)	1	1		2 I ₄	B ₃
Oxitetraciclina	2 (2*)	2			2 I ₄	B ₃
Ácido Fusídico	2	2			2 I ₄	B ₃
Rifamicina	1	1			1 I ₄	B ₃
Nitrofurazona	1 (1*)	1			1 I ₄	B ₃
Tromantadina	1	1			1 I ₄	B ₃
Lidocaína	1	1			1 I ₄	B ₃
Crisarubina	1	1			1 I ₄	B ₃
Budenoside	1	1			1 I ₄	B ₃
«Madecazol» (1)	1		1		1 I ₄	B ₃
«Acnidazil» (1)	1	1			1 I ₄	B ₃
Doentes	22	16	5	1		

I₄ — Muito provável; B₃ — Provável; (1) — Associação farmacêutica; (n*) — n casos de associação.

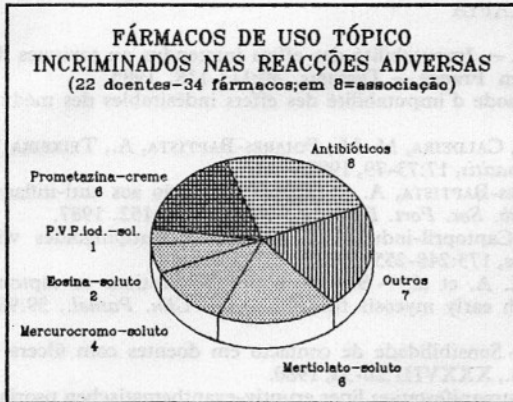


FIGURA 6

III — CONCLUSÕES

Sob o ponto de vista exclusivamente clínico, há a realçar:

— A importância clínica das reacções adversas medicamentosas dermatológicas, muitas vezes referidas para os medicamentos de um modo superficial e pouco valorizadas.

— A descrição de três efeitos secundários ainda não referidos na Literatura, sendo dois deles com um medicamento recentemente introduzido no mercado português — o interferon alfa 2B.

— A elevada frequência de erupções por fotosensibilidade, presentes em 16,4% dos doentes medicados com fármacos por via sistémica. Tal frequência, muito superior à referida em outros países, poderá estar relacionada com a grande insolação de Portugal, como aliás já havia sido sugerido em trabalhos por nós anteriormente publicados, referentes a reacções por fotosensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides[3,4].

— A elevada frequência de eczema de contacto, a complicar a úlcera de perna ou a dermite de estase, consequente à utilização de diversa medicação tópica. Já anteriormente referida por S. Gonçalves e col.[7], esta sensibilização de contacto, por vezes simultânea a várias substâncias, é frequentemente responsável pelas dificuldades encontradas no tratamento de algumas úlceras de perna de evolução crónica.

Sob o ponto de vista de experiência em Farmacovigilância, é de sublinhar:

— A detecção, a observação, a identificação, a valorização e o registo cuidadoso e sistemático das reacções adversas medicamentosas (conjunto de actividades que permitem a definição de Farmacovigilância), surgidas durante um ano no Serviço de Dermatologia do H.U.C., comprovam a realidade da doença iatrogénica medicamentosa e a importância do seu rápido diagnóstico; simultaneamente, o acerto havido na criação do primeiro Núcleo de Farmacovigilância do H.U.C. no Serviço de Dermatologia.

Com efeito, podendo as toxidermias simular praticamente todos os quadros clínicos cutâneos e sendo habitualmente diagnósticos por exclusão, não só exigem experiência e conhecimento dermatológicos como implicam rigorosos exercícios de valorização e análise dos critérios de imputabilidade. Por exemplo, a observação de quadros clínicos de eritema pigmentado fixo ou de pustulose exantemática aguda impõe de imediato a procura do medicamento, quase sempre o responsável por tais situações. Por outras palavras, toda a metodologia exigível a um Centro de Farmacovigilância foi aqui aplicada.

— O número de reacções adversas detectadas durante um ano e o seu relacionamento com os fármacos mais vezes incriminados (em um só Serviço Hospitalar!... reacções adversas «visíveis»!...) sugere ilacções acerca do que eventualmente se poderá passar em outras áreas médico-cirúrgicas, sobretudo naquelas onde tais manifestações sejam de mais difícil evidência e/ou apenas detectáveis por exames complementares de diagnóstico e/ou naquelas em que o recurso à polimedicação é a regra!...

Por outras palavras, sugere a necessidade de implementação, não apenas de modo sectorial (por iniciativa individualizada dos mais sensíveis a esta realidade) mas também a nível regional e nacional (com o apoio e/ou orientação dos Organismos Oficiais responsáveis pela Saúde e pelos Medicamentos), de um eficaz Sistema de Farmacovigilância. Aliás, todos os países da C.E.E. (e, a nível mundial, também muitos outros países), não só têm já institucionalizada e em grande desenvolvimento a Farmacologia Clínica como, em particular, dispõem de activos Sistemas Nacionais de Farmacovigilância.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BEGAUD, B., ÉVREUX, J. C., JOUGLARD, J., LAGIER, G. — Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France — *Thérapie*, 40:111-118, 1985.
- [2] DANGOUMAU, J., ÉVREUX, J. C., JOUGLARD, J. — Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments — *Thérapie*, 33:373-381, 1978.
- [3] FIGUEIREDO, A., FONTES RIBEIRO, C. A., GONÇALO, S., CALDEIRA, M. M., POIARES-BAPTISTA, A., TEIXEIRA, F. — Piroxicam-induced photosensitivity — *Contact Dermatitis*, 17:73-79, 1987.
- [4] FIGUEIREDO, A., GONÇALO, M., GONÇALO, S., POIARES-BAPTISTA, A. — Fotosensibilização aos anti-inflamatórios não esteróides. Três casos ao carprofeno — *Trab. Soc. Port. Derm. Ven.*, XLV:145-152, 1987.
- [5] FLAGEUL, B., FOLDES, C., WALLACH, D. et al. — Captopril-induced lichen planus pemphigoides with pemphigus-like features. A case report — *Dermatologica*, 173:248-255, 1986.
- [6] FURNESS, P. N., GOODFIELD, M. J., MACLENNAN, K. A. et al. — Severe cutaneous reactions to captopril and enalapril; histological study and comparison with early mycosis fungoides — *J. Clin. Pathol.*, 39:902-907, 1986.
- [7] GONÇALO, S., BORN, M., PEREIRA DOS SANTOS, A. — Sensibilidade de contacto em doentes com úlcera de perna e dermatite de estase — *Trab. Soc. Port. Derm. Ven.*, XXXVIII:20-34, 1980.
- [8] HAUSCHILD, T. TH., BAUER, R., KREYSEL, H. W. — Erstmanifestation liner eruptiv-exanthematischen psoriasis vulgaris unter captoprilmedikation — *Hautarzt*, 37:274-277, 1986.
- [9] Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments; actualisation de la méthode utilisée em France — *Avis au Bulletin Officiel du 24 février*, 173-177, 1985.
- [10] KREBS, A. — *Drug-eruptions: pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations* — in: *Recent Advances in Dermatology*, Champion R. H., Ed., Churchill Livingstone, Edimburgh, 155-175, 1986.
- [11] LAGIER, G. — La pratique de la Pharmacovigilance. Vue d'Ensemble — *INSERM*, 130:13-30, 1985.
- [12] SELMANOWITZ, V. J. — Lithium, leukocytes and lesions — *Clinics in Dermatology*, 4:170-175, 1986.
- [13] WOLF, R., DORFMAN, B., KRAKOWSKY, A. — Psoriasiform eruption induced by captopril and chlorthalidone — *Cutis*, 40:162-164, 1987.