

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

ASPECTOS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS DAS FARMACODERMIAS

GABRIELA ROSSI

Porto Alegre

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

ASPECTOS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS DAS FARMACODERMIAS

GABRIELA ROSSI

Orientador: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Rossi, Gabriela
Aspectos Clínicos e Dermatoscópicos das
Farmacodermias / Gabriela Rossi. -- 2017.
63 f.

Orientador: Renato Marchiori Bakos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Farmacodermias. 2. Dermatoscopia. I. Bakos,
Renato Marchiori, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos, pela sabedoria, dedicação e entusiasmo na assistência aos seus orientandos e especialmente por sua paciência e compreensão na orientação do meu trabalho.

Ao Serviço de Dermatologia do HCPA, pela possibilidade de trabalhar neste grupo extraordinário.

Aos médicos residentes do Serviço de Dermatologia do HCPA, que sempre estiveram dispostos a auxiliar em tudo o que foi necessário para o andamento do trabalho.

Aos pacientes, que prontamente aceitaram participar do estudo, sempre com sentimento de satisfação pela oportunidade de contribuir para o aperfeiçoamento do conhecimento científico.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS, pela seriedade e qualidade do programa.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional durante toda a minha formação.

Agradeço especialmente ao meu esposo, Alexandre de Araujo, exemplo de ética e de dedicação à profissão e à família.

RESUMO

Base teórica: farmacodermias apresentam mais frequentemente desfechos benignos e são autolimitadas. Alguns casos podem evoluir para quadros graves, potencialmente fatais. Nem sempre estes casos podem ser detectados precocemente, sendo necessária a identificação de outros achados que possam sugerir evolução desfavorável. A dermatoscopia surgiu como uma ferramenta auxiliar em diversos campos da dermatologia, mas ainda são escassos os relatos sobre seu uso na avaliação das erupções medicamentosas.

Objetivos: avaliar os padrões dermatoscópicos de diferentes farmacodermias e identificar achados sugestivos de farmacodermias graves.

Métodos: Pacientes hospitalizados apresentando diagnóstico de farmacodermias, de qualquer idade, foram incluídos de maio de 2015 a abril de 2016. A definição das formas de apresentação e a classificação em graves ou não-graves foram baseadas na morfologia e na presença de marcadores de gravidade. Formas graves incluíram síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), sobreposição SSJ/NET, reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos ou síndrome de hipersensibilidade a drogas (SHD) e pustulose exantemática aguda generalizada (PEGA). Os padrões dermatoscópicos de diferentes erupções medicamentosas foram descritos e comparados de acordo com a gravidade.

Resultados: Sessenta e nove pacientes foram alocados. A idade média foi de 45.9 ± 22.4 anos e a maioria dos pacientes foram do sexo feminino (56,5%). Dezesesseis pacientes (23,2%) tiveram formas graves e 53 (76,8%) não-graves. Exantema foi a apresentação mais frequente ($n = 33$, 47,8%). Em geral, os principais achados dermatoscópicos encontrados nas farmacodermias graves foram pontos pretos ou áreas necróticas e destacamento epidérmico no SSJ, sobreposição SSJ/NET e NET, além de bordas necróticas e erosão na sobreposição SSJ/NET e no NET e eritema e pontos purpúricos na SHD. Nas principais formas não-graves, as estruturas mais prevalentes foram eritema e púrpura no exantema e no eritema multiforme, e eritema e estruturas vasculares na urticária. Pontos pretos ou áreas necróticas, destacamento epidérmico, bordas necróticas e erosão se correlacionaram com farmacodermias graves ($p < 0,001$).

Conclusão: Dermatoscopia auxilia a melhor caracterizar diferentes formas de farmacodermias e a identificar as formas graves.

Palavras-chave: farmacodermias, reações medicamentosas, dermatoscopia.

ABSTRACT

Background: Adverse cutaneous drug reactions (ACDRs) most often have benign outcomes and are self-limited. Some cases can be severe and even life threatening. These cases may not be promptly recognized. Dermoscopy is helpful in diagnosing several dermatoses, but there are few data about its use in ACDRs. The purpose of this study is to evaluate dermoscopic patterns of various ACDRs and identify clues for severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCARDs) detection.

Methods: Consecutive in-patients of all ages with ACDR were included from May 2015 to April 2016. ACDR presentation and its classification in severe or non-severe were based on morphology and severity markers. SCARDs included Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), overlap SJS/TEN, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Dermoscopic features of various ACDRs were described and then compared among distinct severity status reactions.

Results: Sixty-nine patients were enrolled. The mean age was 45.9 ± 22.4 years and most of them were female (56.5%). Sixteen patients (23.2%) presented SCARDs and 53 (76.8%) were non-severe. Exanthema was the most frequent clinical presentation ($n = 33$, 47.8%). In general, the main dermoscopic findings in SCARDs were black dots or necrotic areas and epidermal detachment in SJS, overlap SJS/TEN, and TEN, but also necrotic borders and erosion in overlap SJS/TEN and TEN, and erythema and purpuric spots in DRESS. In the main non-severe reactions, the most prevalent findings were erythema and purpura in exanthema and erythema multiforme and erythema and vascular structures in urticarial reactions. In comparison to non-severe reactions, black dots or necrotic areas, epidermal detachment, necrotic borders, and erosion were highly significantly associated with SCARDs ($p < 0.001$).

Conclusions: Dermoscopy helps to better characterize different ACDRs and improve clinical recognition of SCARDs.

Key words: adverse cutaneous drug reaction, dermoscopy.

LISTA DE FIGURAS

Do artigo:

Figure 1. Dermoscopic image (10 x original magnification) of SCARDs: (a) black dots in SJS; (b) purpuric dots, erosion, black dots, necrotic borders in overlap SJS/TEN; (c) epidermal detachment in overlap SJS/TEN; (d) erythema and purpuric dots in DRESS.....56

Figure 2. Dermoscopic image (10 x magnification) of non-severe ACDs: (a) exanthem showing erythema; (b) urticaria showing erythema and vascular structures; (c) purpuric dots in purpura.....56

Da dissertação:

Figura 1. Estudos encontrados na literatura.....13

LISTA DE TABELAS

Do artigo:

Table 1. Frequency of dermoscopic structures in different presentations of ACDR.....55

Table 2. Dermoscopic structures according severity of ACDR.....55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACDR: *adverse cutaneous drug reaction* (farmacodermia)
- ADR: *adverse drug reaction* (reações adversas a medicamentos)
- AGEP: *acute generalized exanthematous pustulosis* (pustulose exantemática generalizada aguda)
- AINEs: anti-inflamatórios não-esteroidais
- CBC: carcinoma basocelular
- CMV: Citomegalovírus
- CYP2C: *Cytochrome P450 2C* (citocromo P450 2C)
- DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos ou síndrome de hipersensibilidade a drogas)
- EBV: *Epstein-Barr virus* (vírus Epstein-Barr)
- G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase
- HHV: *Human herpesvirus* (Herpes vírus humano)
- HLA: *Human leukocyte antigen* (antígeno leucocitário humano)
- HIV: *Human immunodeficiency virus* (Vírus da imunodeficiência humana)
- HSV: *Herpes simplex virus* (vírus do herpes simples)
- IECAs: inibidores da enzima conversora da angiotensina
- IFN: interferon
- Ig: imunoglobulina
- IL: interleucina
- NNE: *number needed to excise* (número necessário excisar)
- NET: necrólise epidérmica tóxica
- PEGA: pustulose exantemática generalizada aguda
- SCARD: *severe cutaneous adverse reactions to drugs* (farmacodermias graves)
- SCORTEN: *Score of toxic epidermal necrolysis* (escore para necrólise epidérmica tóxica)
- SHD: síndrome de hipersensibilidade à droga
- SIDA: Síndrome da imunodeficiência adquirida
- SJS: *Stevens-Johnson Syndrome* (síndrome de Stevens-Johnson)
- SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson
- TEN: *toxic epidermal necrolysis* (necrólise epidérmica tóxica)
- Th1 e Th2: *T helper 1* e *T helper 2*
- VSG: velocidade de sedimentação globular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
REVISÃO DA LITERATURA.....	13
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	13
2. Farmacodermias – aspectos gerais.....	14
2.1 Definição.....	14
2.2 Epidemiologia.....	14
2.3 Patogênese.....	16
2.4 Classificação e padrões clínicos.....	20
2.4.1 Exantema maculopapular ou erupção morbiliforme.....	20
2.4.2 Erupção fixa a drogas.....	21
2.4.3 Pustulose exantemática aguda generalizada.....	21
2.4.4 Síndrome de hipersensibilidade ou reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos.....	22
2.4.5 Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.....	22
2.4.6 Eritema multiforme.....	23
2.4.7 Urticária, angioedema e anafilaxia.....	24
2.4.8 Vasculites.....	24
2.4.9 Eritrodermia.....	25
2.5.0 Fotodermatoses induzidas por drogas.....	25
2.5.1 Outras farmacodermias.....	26
3. Dermatoscopia.....	28
3.1 Princípios.....	28
3.2 Acurácia nas lesões melanocíticas e tumores.....	29
3.3 Utilização na prática clínica.....	30
JUSTIFICATIVA.....	34
HIPÓTESES.....	35
OBJETIVOS.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO.....	37
ARTIGO EM INGLÊS.....	45
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57
ANEXOS.....	58

INTRODUÇÃO

Reações adversas relacionados a medicamentos são comuns na prática clínica, ocorrendo em até 6-10% dos pacientes, representando importante problema de saúde pública, já que são causa de morbidade e apresentam potencial risco de mortalidade.(1,3,31) Como resultado da maior disponibilidade de tratamentos, maior sobrevivência dos pacientes e maior número de medicamentos, a exposição a drogas tem aumentado, tanto em frequência quanto em duração, trazendo maior risco de sensibilização. Como consequência, também houve aumento das reações adversas, sendo que de todos os órgãos afetados, a pele é o mais frequentemente envolvido.(2,8,19-21)

Erupções cutâneas medicamentosas, ou farmacodermias, compreendem um grupo heterogêneo de dermatoses. A pele pode ser o único órgão afetado, ou fazer parte de uma reação sistêmica de hipersensibilidade.(23) A maioria apresenta curso benigno e autolimitado, ocorrendo como erupção morbiliforme (exantemática ou maculopapular), regredindo após a suspensão do fármaco relacionado. Alguns casos, entretanto, podem evoluir para quadros graves, potencialmente fatais.(2,4,6,8,20) A distinção entre as formas de apresentação é questão importante no manejo dos pacientes com farmacodermias, já que a manifestação cutânea é frequentemente o primeiro sinal de uma reação medicamentosa sistêmica e pode fornecer informações sobre a gravidade e o prognóstico da reação alérgica.(5)

A real incidência das erupções por drogas não pode ser adequadamente determinada. Muitas das reações são discretas e transitórias, não sendo notificadas e, por outro lado, erupções devido a outras etiologias podem ser inadvertidamente diagnosticadas como farmacodermias. Em estudo observacional realizado na Índia, a incidência de farmacodermias em pacientes atendidos no ambulatório de dermatologia em um hospital terciário foi de 0,28%, sendo exantema a erupção mais frequente.(9) Em outro estudo, erupções medicamentosas representaram 1,5% das avaliações dermatológicas, 3,53% destas necessitaram hospitalização e 1,9% foram consideradas graves.(4) No Brasil, há poucos dados quanto a frequência de farmacodermias em pacientes internados.

É importante determinar quando uma reação a drogas, por vezes iniciando-se como um exantema, pode progredir para uma reação cutânea grave, já que as erupções morbiliformes são também frequentemente a apresentação inicial dos quadros graves. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, reações graves são definidas como formas que requerem hospitalização ou aumentam o tempo de permanência hospitalar, resultam em

incapacidade persistente ou significativa, ou em óbito.(16) O rápido reconhecimento destas formas é essencial, pois a suspensão imediata é frequentemente a medida mais importante para minimizar a morbidade.

Já se sabe que algumas características indicam maior risco de gravidade. Presença de eritema confluyente, edema facial, lesões cutâneas dolorosas, púrpura palpável, necrose, bolhas ou destacamento epidérmico, erosões mucosas, febre alta, linfadenopatia, artralgias ou artrite, eosinofilia, linfocitose atípica e elevação de enzimas hepáticas sugerem evolução desfavorável. (11,12,35) A ocorrência destas alterações nem sempre é precoce, fazendo-se necessária a identificação de outros achados que permitam a rápida detecção de sinais de alerta. Por mais que alguns achados clínicos possam ser importantes preditores para o prognóstico das farmacodermias, nenhum algoritmo provou ser sensível e específico e há casos em que o desfecho é pouco previsível.(11)

Na avaliação dermatológica, a dermatoscopia destaca-se como uma ferramenta diagnóstica auxiliar rápida e segura que complementa o exame clínico, aumentando assim a sua acurácia.(13) É uma técnica não-invasiva que permite avaliar cores e estruturas da epiderme, junção dermo-epidérmica e derme papilar, de forma superior ao olho nu.(14) Além do seu uso já amplamente reconhecido no diagnóstico de tumores cutâneos, um crescente número de publicações sobre outras aplicações para a técnica sugere seu benefício também no reconhecimento de manifestações cutâneas em outros campos da dermatologia.(13) Doenças inflamatórias como psoríase, líquen plano e pitiríase rósea, infecções e infestações cutâneas e doenças do cabelo ou do couro cabeludo também já tem a dermatoscopia como ferramenta auxiliar no diagnóstico.(13,15) Na avaliação das farmacodermias, ainda são escassos os relatos sobre o uso de dermatoscopia.

O objetivo do presente estudo é avaliar os padrões dermatoscópicos nas farmacodermias e identificar achados dermatoscópicos sugestivos de gravidade, comparando formas graves com as não-graves.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura abordou farmacodermias considerando sobretudo dados epidemiológicos, fisiopatologia, principais apresentações clínicas, sinais preditores de gravidade e medicações mais comumente associadas. Também se buscou estudos referentes à dermatoscopia e sua utilização em doenças inflamatórias e farmacodermias. As base de dados utilizada foi PubMed, com artigos publicados na língua inglesa, através dos termos *cutaneous adverse drug reaction*, *cutaneous drug reactions epidemiology*, *cutaneous drug reactions pathogenesis*, *cutaneous drug reactions dermoscopy*, *dermoscopy* a partir de 1995 (Figura 1). A bibliografia dos artigos relevantes também foi revisada, bem como capítulos de livros de dermatologia.

TERMOS DA BUSCA

1. Cutaneous adverse drug reaction
2. Cutaneous drug reactions epidemiology
3. Cutaneous drug reactions pathogenesis
4. Cutaneous drug reactions dermoscopy
5. Dermoscopy

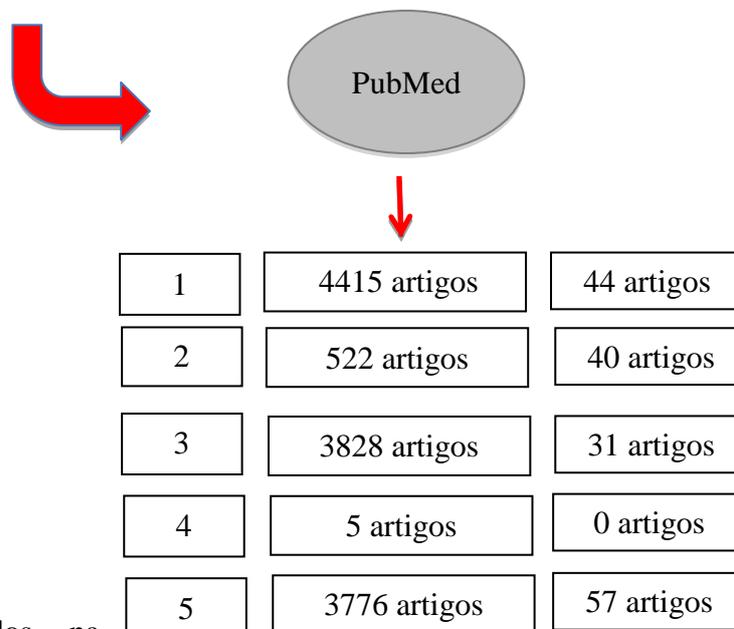


Figura 1. Estudos encontrados na literatura. O esquema representa o número de artigos encontrados na busca e os artigos relevantes para a revisão do tema estudado.

2. Farmacodermias – aspectos gerais

2.1 Definição

Farmacodermia é qualquer alteração indesejada na estrutura ou função da pele, em seus apêndices ou nas membranas mucosas, com ou sem envolvimento sistêmico, e inclui todos os eventos adversos relacionados às erupções cutâneas por drogas.(17,25,43,54) São erupções cutâneas induzidas por medicamentos utilizados para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, nas suas dosagens usuais.(7,21)

De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde, as farmacodermias graves são definidas como aquelas requerem hospitalização ou que prolongam a permanência hospitalar, resultam em incapacidade persistente ou significativa e aquelas com potencial risco de óbito.(16) Pertencem a este grupo anafilaxia, pustulose exantemática generalizada aguda, síndrome de hipersensibilidade à droga, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de sobreposição SSJ-NET.(2,10)

2.2 Epidemiologia

Reações medicamentosas são importante causa de morbidade, aumento da permanência hospitalar e de mortalidade, apresentando uma incidência de 6,7% de reações graves em pacientes internados, de acordo com meta-análise realizada em hospitais americanos.(31) Erupções cutâneas são a forma mais comum de reações medicamentosas. Entretanto, sua real incidência não pode ser precisamente aferida. Apesar de elevada prevalência, existem poucos estudos epidemiológicos acerca das farmacodermias.(21,24) Além disso, muitas reações não são notificadas, algumas são inadvertidamente diagnosticadas e os critérios diagnósticos muitas vezes são imprecisos.(57)

De acordo com estudos que avaliaram farmacodermias em pacientes internados, a prevalência variou de 0,14% a 3,3%. (38,39,41,43,44,47,48) A incidência foi de 2,2 novos casos a cada 1000 pacientes internados em estudo chinês e 0,95% de acordo com estudo realizado no México.(19,46) Exantema morbiliforme foi a apresentação clínica mais frequente, seguido por urticária. (19,20,34,36,38,39). Erupção fixa a drogas foi a segunda forma de apresentação mais frequente em alguns estudos.(30,41) Reações medicamentosas cutâneas graves ocorreram em 0,13% a 16,5%.(4,34,39,42,48). Infecção por HIV, lúpus

eritematoso sistêmico e doenças hematológicas estiveram associados a maior risco de farmacodermias.(38,39) Doença cerebrovascular esteve associada a maior risco de farmacodermias graves em idosos.(42)

As principais medicações implicadas nos casos de farmacodermia foram antibióticos, principalmente penicilinas e cefalosporinas, mas também sulfonamidas.(19,20,30,34,38,39) Outras medicações que frequentemente desencadearam farmacodermias foram analgésicos e anti-inflamatórios, além de meios de contraste, antibióticos da classe das quinolonas, anticonvulsivantes e quimioterápicos.(19,30,34,36,42-44) Estudo retrospectivo realizado em hospital universitário iraniano teve anticonvulsivantes como as medicações mais frequentemente implicadas, seguido por antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios. Neste estudo, SSJ foi o diagnóstico final mais frequente na amostra, seguido por exantema e NET.(28) Em estudo retrospectivo chinês, as medicações mais envolvidas foram acetaminofeno, penicilinas e cefalosporinas. Quando avaliados somente pacientes com farmacodermias graves, as medicações mais comuns foram anticonvulsivantes, alopurinol e acetaminofeno.(41) Antibióticos, exceto sulfas, em geral, estiveram associados a quadros leves, como exantemas. Antimicrobianos derivados da sulfa, alopurinol, anticonvulsivantes, nevirapina e anti-inflamatórios tipo “oxicam” tiveram risco muito mais elevado de induzir farmacodermias graves.(37,44)

Trabalhos incluindo pacientes ambulatoriais são mais escassos. Estudo retrospectivo dinamarquês avaliando pacientes ambulatoriais e internados, encontrou uma prevalência de farmacodermias de 1,38%. Urticária foi a erupção mais frequente e antibióticos beta-lactâmicos foram os mais associados.(40) A prevalência de farmacodermias em pacientes ambulatoriais foi de 0,14%, conforme estudo escandinavo, e de 1,05% em hospital universitário indiano.(20,43) Outro estudo retrospectivo avaliando pacientes atendidos no Departamento de Dermatologia da Universidade de Genova teve como principais medicamentos implicados os antimicrobianos, sendo as cefalosporinas as mais comuns, seguido por anti-inflamatórios não-esteroidais e anti-hipertensivos.(21) Revisão sistemática realizada na Índia, incluindo pacientes ambulatoriais e internados, encontrou uma incidência de 9,22/1000 entre os estudos avaliados, sendo 32,39% exantema maculopapular, 20,13% erupção fixa por drogas, 17,49% urticária e 6,84% NET/SSJ. As principais causas foram antimicrobianos (45,46%), anti-inflamatórios não-esteroidais (20,87%) e anticonvulsivantes (14,57%). Na análise de subgrupo, quando consideradas apenas farmacodermias graves, os anticonvulsivantes foram os principais agentes relacionados, enquanto as sulfas e os beta-lactâmicos foram os principais implicados nas farmacodermias não-graves.(24)

No Brasil, trabalhos que avaliam a frequência de farmacodermias também são escassos. Estudo retrospectivo avaliou pacientes com diagnóstico de farmacodermias em pacientes internados num hospital terciário entre 1999 a 2004. Os principais medicamentos suspeitos pela farmacodermia foram antibióticos (33,3%), anti-inflamatórios (16,7%), anticonvulsivantes (13%), analgésicos (13%). Os tipos de apresentação clínica mais frequente foram exantema maculopapular (41,9%), eritrodermia (25,6%), urticária (23,3%) e eritema polimorfo (9,3%). Síndrome de Stevens-Johnson ocorreu em 2 pacientes (4,5%) no período avaliado. Dos pacientes analisados, 7% evoluíram para óbito.(26) Estudo retrospectivo conduzido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre avaliou pacientes com farmacodermias graves internados entre 2005 e 2010. A taxa de ocorrência de farmacodermias graves foi de 1 paciente a cada 3,048 pacientes hospitalizados, totalizando 19,1% dentre os pacientes com farmacodermias. Destes, DRESS esteve presente em 45,6%, seguido por NET (28%), SSJ (22,8%) e AGEP (3,5%). As drogas mais comumente relacionadas foram anticonvulsivantes (40,4%), antibióticos 22,8%, analgésicos e anti-inflamatórios (10,5%). Óbito ocorreu em 17,5% dos pacientes com farmacodermias graves.(22) Estudo anterior, realizado no mesmo hospital, mostrou que farmacodermia ocorreu em 0,33% dos pacientes internados, sendo exantema a erupção mais frequente.(27)

Na população pediátrica, as erupções mais comuns foram urticaria e angioedema (51,6%), exantema maculopapular (30,3%) e eritema multiforme (5,7%), de acordo com estudo retrospectivo realizado em 3 centros universitários da Turquia, incluindo pacientes ambulatoriais e hospitalizados. As medicações responsáveis foram antimicrobianos, principalmente as penicilinas, anti-inflamatórios e antitérmicos. Farmacodermias graves ocorreram em 4 pacientes do total de 122 casos. (33)

2.3 Patogênese

Reações adversas a medicamentos podem ser classificadas principalmente em 5 grupos, denominados de A a E. As do tipo A são aquelas relacionadas a ação farmacológica da droga, sendo previsíveis, dose-dependentes e não-relacionadas a fenômenos imunológicos. São exemplos toxicidade, interações medicamentosas e efeito colateral farmacológico, sendo responsáveis por cerca de 80% das reações medicamentosas.(29,32,54,55)

As reações do tipo B são imprevisíveis, não dependem da dose, e somam 15-20% das reações. Estas podem ou não ser imunologicamente mediadas.(37) Reações pseudoalérgicas (reação anafilactóide ao meio de contraste) e idiossincrásicas (anemia hemolítica em

pacientes com deficiência de G6PD) são exemplos de reações imprevisíveis que não são imuno-mediadas.(25) Cerca de 5-10% das reações medicamentosas pertencem a reações de hipersensibilidade imunomediadas, sendo que a pele pode ser acometida tanto exclusivamente, como fazendo parte de uma reação sistêmica.(5,55) Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos são exemplos destas erupções.(7) As diferentes manifestações clínicas são explicadas por diferenças nos mecanismos fisiopatológicos, apesar de diferentes populações de células T estarem presentes em todas estas entidades.(23) Para o desenvolvimento destas reações, contribuem um perfil enzimático herdado para a metabolização das drogas, fatores adquiridos, como infecções virais, e fatores do hospedeiro.(49)

Reações do tipo C são previsíveis, ocorrendo a partir da estrutura da droga e de seus metabólitos. Toxicidade hepática por paracetamol e mielotoxicidade por azatioprina entram neste tipo de reação. O tipo D inclui efeitos tardios de medicações, como carcinogênese, além de teratogenicidade. Por fim as o tipo E, que são aquelas decorrentes da descontinuidade da droga, como convulsões após suspensão de benzodiazepínicos.(55)

Existem também outras formas de reações adversas a drogas com acometimento cutâneo não-imunologicamente mediadas. Exemplos são necrose por anticoagulante, reações fototóxicas, hiperpigmentação, lipodistrofia relacionada a antirretrovirais, toxicidade sobre o cabelo e pele causadas por quimioterápicos e efeitos na pele e em seus apêndices decorrentes do uso de corticosteroides e hormônios.(51)

Considerando as reações de hipersensibilidade imunomediadas, Coombs e Gell introduziram uma classificação que vai de I a IV,(5,36) sendo que diferentes respostas imunes causam padrões de reações cutâneas distintas.(49,55)

A reação do tipo I é aguda, imediata. Sabe-se que anticorpos da classe IgE estão localizados nos tecidos primariamente ligados a mastócitos. Este tipo de reação surge quando o alérgeno se liga à IgE pré-formada nestas células,(50,54,57) levando à degranulação e liberação de mediadores (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), resultando em vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Uma fase tardia em geral segue esta fase inicial, mediada pela expressão de citocinas e quimiocinas, com o recrutamento de uma variedade de células inflamatórias, incluindo eosinófilos.(57) Estes mecanismos são responsáveis pela urticária, angioedema e anafilaxia. Antibióticos (especialmente penicilinas) e medicamentos usados em anestesia, sobretudo relaxantes musculares, são as principais medicações relacionadas.(55)

A reação do tipo II envolve a ligação de anticorpos a antígenos da superfície de vários tipos celulares (mecanismo envolvido nos pênfigos, penfigóide bolhoso e dermatose por IgA linear). Os anticorpos podem ser da classe IgG ou IgM. Na reação do tipo III, há formação de complexos imunes circulantes compostos por anticorpos da classe IgG ligados a antígenos. Estes complexos antígeno-anticorpo aderem à superfície endotelial, fixam complemento e induzem a ativação de neutrófilos, com dano endotelial e extravasamento de eritrócitos. Doença do soro e vasculites de hipersensibilidade são decorrentes de reações do tipo III.(5,49,55)

A maioria das farmacodermias pertencem à reação de hipersensibilidade do tipo IV, mediadas por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. É uma reação de hipersensibilidade retardada, requerendo alguns dias a semanas após exposição ao antígeno para seu início.(5,7,23,53)

De acordo com a classificação de Pichler, as reações de hipersensibilidade do tipo IV podem ainda ser subdivididas entre os tipos IVa a IVd. Tipo IVa corresponde a uma reação imune tipo Th1, com a produção de IFN- γ , tendo o macrófago como sua principal célula efetora. Este mecanismo ocorre nos eczemas, por exemplo. Tipo IVb corresponde a resposta imune tipo Th2, com a participação de citocinas IL-4, IL-13 e IL-5, promovendo a expansão de células B e ativação de plasmócitos, que produzem IgE e IgG.(4) Este tipo de reação pode ser visto nos exantemas e no DRESS. Nas reações do tipo IVc, há citotoxicidade direta mediada por granzima B e granulicina, e pela expressão celular do Fas. Este mecanismo pode ser observado nos exantemas maculopapulares, mas é mais frequente em reações graves como SSJ e NET. As reações do tipo IVd são mediadas por IL-8 e fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos, com recrutamento de neutrófilos. Este mecanismo exerce papel importante na PEGA.(2,5,23,36)

A associação das farmacodermias com a farmacogenômica também tem sido estudada nos últimos anos, indicando uma predisposição genética específica. Sabe-se que há forte associação entre a presença de HLA-B*15:02 e o desenvolvimento de NET e SSJ em chineses expostos a carbamazepina. Outras associações conhecidas são hipersensibilidade ao abacavir em caucasianos com HLA-B*57:01, farmacodermias graves com o uso de alopurinol em chineses, japoneses, coreanos, tailandeses e europeus portadores de HLA-B*58:01, maior frequência de HLAB51, DR11 e DQ3 em pacientes com PEGA, dentre outras associações.(2,7,53)

Além do HLA, variantes genéticas que interferem com o metabolismo individual e depuração das drogas podem contribuir para o desenvolvimento de farmacodermias.

Variações do CYP2C que levam à diminuição da depuração da fenitoína estão associadas a maior risco de toxicidade e hipersensibilidade por esta medicação, por exemplo.(7)

Como já mencionado anteriormente, alguns fatores ambientais também podem exercer papel importante nas reações a drogas. Infecções virais podem causar desequilíbrio imunológico com repercussão na maturação das células dendríticas, na expressão de enzimas que metabolizam as drogas e na regulação de linfócitos T por citocinas e quimiocinas. Isso pode resultar em reação de hipersensibilidade a drogas mais grave e persistente. (23) Além disso, com a replicação viral há maior expressão de moléculas co-estimulatórias, reduzindo o limiar para ativação de linfócitos T. Imunização viral prévia induz a formação de linfócitos T vírus-específicos que podem ter reação cruzada com peptídeos do HLA alterados por fármacos. (53) No DRESS, células T ativadas exercem papel importante, mas acredita-se também que reativação viral com subsequente resposta imune do hospedeiro contra o vírus poderia justificar as manifestações sistêmicas, já que herpes vírus humano pode ser detectado em até 80% dos pacientes.(2)

No modelo que estuda a associação entre DRESS e reativação de HHV-6, sugere-se que anticonvulsivantes poderiam ativar monócitos e linfócitos T CD4 durante a reação alérgica, levando à reativação viral de um estado de infecção latente, causando maior tempo para recuperação da reação medicamentosa.(7,23) Também se sugere que PEGA possa ter influência de infecções virais por Coxsackie B4, citomegalovírus e parvovírus B19, entre outros. Na erupção fixa a drogas, os títulos de IgG anti-HSV são maiores que o de pacientes com HSV recorrente e, em pacientes com SIDA, a incidência de NET é 1000 vezes maior que na população em geral. Outro exemplo da interação entre infecção viral e erupções medicamentosas é a reação exantemática que está associada a mononucleose em 5-13% dos pacientes, aumentando para até 69% dos casos após ingestão de ampicilina.(23)

Trabalho que avaliou o papel da reativação viral em diferentes farmacodermias, detectou reativação de HHV-6 em pacientes com DRESS e reativação de EBV em pacientes com DRESS, NET/SSJ, exantemas, erupção medicamentosa fixa generalizada e eritema multiforme. Reativação de CMV e HHV-7 também foi detectada em alguns casos de farmacodermias. Naqueles pacientes com DRESS que tiveram reativação de HHV-6, os escores prognósticos foram piores, as reativações da doença foram mais frequentes e o curso foi mais prolongado. Nestes pacientes, a reativação viral ocorreu em média após 22,3 dias após o início da farmacodermia e não no início do quadro.(56)

O metabolismo das drogas também é determinado pela condição física do paciente. Assim, insuficiência renal compromete a depuração de algumas drogas, como alopurinol, por

exemplo, aumentando a concentração de seus metabólitos e, com isso, gerando maior risco de farmacodermias, bem como de quadros mais graves. Doença cardiovascular e idade avançada também podem estar associadas a maior risco de hipersensibilidade a esta medicação.(7) Além disso, algumas drogas sofrem biotransformação formando metabólitos imunologicamente reativos. Alterações enzimáticas prejudicando a habilidade em eliminar estas formas, poderiam constituir importante determinante no desenvolvimento de reações medicamentosas.(57)

2.4 Classificação e padrões clínicos

2.4.1 Exantema maculopapular ou erupção morbiliforme

Forma mais comum de apresentação de uma farmacodermia. São máculas ou pápulas que frequentemente coalescem e formam grandes placas, de distribuição simétrica no tronco e extremidades, sem acometimento de mucosas. A erupção é polimórfica: morbiliforme ou urticariforme nos membros, confluenta no tórax e purpúrica nos pés. Em geral surge entre 4 e 14 dias após a exposição ao agente causal, ou até mesmo 1 a 2 dias após o término. Reexposição leva ao surgimento mais precoce da reação.(49,51) Uma forma particular, conhecida como exantema flexural e intertriginoso simétrico induzido por drogas tem como característica lesões distribuídas em grandes dobras, poupando as partes centrais do tronco.(2)

A maioria das reações exantemáticas acomete somente a pele, mas eventualmente manifestações sistêmicas podem ocorrer.(5) Diagnóstico diferencial se faz com erupções virais (EBV, CMV, HHV 6, Parvovírus B19), doença do enxerto contra o hospedeiro, Síndrome de Kawasaki, Doença de Still, entre outras.(51)

A histopatologia não é específica. Achados encontrados são espongirose, hiperplasia epidérmica, presença de alguns linfócitos na epiderme e vacuolização na junção dermoepidérmica. Na derme, há infiltrado perivascular superficial composto de linfócitos e eosinófilos.(49) Achados histológicos úteis para sugerir etiologia medicamentosa são: infiltrado linfocítico superficial contendo eosinófilos e algumas vezes neutrófilos, vasculopatia basal, raros queratinócitos apoptóticos, derme papilar e epiderme contendo poucos linfócitos.(59)

2.4.2 Erupção fixa a drogas

Caracteriza-se pelo desenvolvimento, na pele ou membranas mucosas, de uma ou mais placas eritematosas anulares ou ovais bem circunscritas, com centro escuro. Eventualmente as lesões podem evoluir para lesões bolhosas. Pode ocorrer em qualquer localização da pele e envolver membranas mucosas, principalmente labial e genital.(51) Uma característica patognomônica é a recorrência das lesões, em geral dentro de 30 minutos a 8 horas, nas mesmas localizações a cada reexposição ao agente causal, frequentemente precedida ou acompanhada de uma sensação de prurido ou queimação. Quando as lesões são múltiplas, manifestações sistêmicas podem acompanhar o quadro, surgindo mal estar, febre, náuseas e artralgias.(2,7) As lesões regredem espontaneamente em algumas semanas, usualmente com hiperpigmentação pós-inflamatória residual.(57)

Acredita-se que esta reação inflamatória recorrente sítio-específica tem a participação de células T de memória residentes teciduais. São células que permanecem nos tecidos por um longo período após a exposição ao antígeno ou à droga. A exposição recorrente ao fármaco levaria à reativação destas células em resposta a sinais inflamatórios sistêmicos ou locais.(2)

A histologia mostra dermatite de interface com graus variados de necrose epidérmica e discreto infiltrado perivascular superficial e profundo (composto por linfócitos, eosinófilos e eventualmente neutrófilos).(49,51)

2.4.3 Pustulose exantemática aguda generalizada

Erupção rara, caracterizada por eritema e edema difuso com rápido desenvolvimento de inúmeras pústulas epidérmicas estéreis não-foliculares. Áreas de grandes dobras flexurais são sítios de predileção. Pode-se acompanhar de febre e leucocitose, especialmente neutrofilia.(37,49) Normalmente não há acometimento visceral.(7,18) O tempo para o surgimento do quadro é relativamente curto, em geral inferior a 2 dias.(51) Tem como importante diagnóstico diferencial a psoríase pustulosa. Esta, por sua vez, tem início menos agudo, febre mais baixa, maior tempo de duração da erupção, maior frequência de história prévia de psoríase e história negativa para exposição medicamentosa recente.(18) As medicações mais associadas a PEGA são antibióticos beta-lactâmicos, macrolídeos e anti-inflamatórios não-esteroidais.

A histopatologia é caracterizada por pústulas subcórneas e/ou intraepidérmias superficiais, edema da derme papilar e infiltrado perivascular polimórfico. Vasculite leucocitoclástica e queratinócitos necróticos focais também são relatados.(51,52)

2.4.4 Síndrome de hipersensibilidade ou reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos

Caracteriza-se por maior acometimento de órgãos internos e alterações hematológicas. Eosinofilia, frequentemente acima de $1500/\text{mm}^3$, linfócitos atípicos, hepatite, linfadenopatia e febre alta são comuns. Também pode haver pneumonite intersticial, nefrite, miocardite e tireoidite. Em geral a erupção cutânea inicia como uma erupção morbiliforme, acometendo inicialmente face, porção superior do tronco e extremidades superiores, com posterior acometimento das extremidades inferiores. A erupção maculopapular vai se tornando mais infiltrada, com edema e acentuação folicular. Pode ocorrer eritrodermia, edema facial, pústulas foliculares e não-foliculares, vesículas e até mesmo bolhas secundárias ao edema da derme.(18) Em geral ocorre em cerca de 2 a 6 semanas, podendo ocorrer em até 3 meses após a instituição da medicação. (2). As principais drogas envolvidas são anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), sulfonamidas, alopurinol, dapsona, minociclina. O diagnóstico diferencial inclui infecções virais agudas, síndrome hipereosinofílica e linfoma.(51)

A histopatologia exhibe um denso infiltrado linfocitário difuso ou superficial e perivascular. Pode haver eosinófilos e edema dérmico. Ocasionalmente o infiltrado linfocítico contém células atípicas ou é denso suficiente para levantar a suspeita de linfoma cutâneo.(51,100)

2.4.5 Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de sobreposição SSJ-NET e necrólise epidérmica tóxica pertencem ao mesmo espectro de doença com progressivo acometimento cutâneo e gravidade.(37) São doenças mucocutâneas raras, quase sempre desencadeadas por medicamentos, e com potencial risco de óbito. São consequência da morte de queratinócitos, resultando no destacamento de áreas variáveis da superfície epidérmica, na junção dermo-epidérmica. Sintomas inespecíficos como febre, ardência ocular e desconforto para deglutir precedem a erupção cutânea. O acometimento da mucosa bucal, genital e ocular caracteriza-

se por eritema e erosões. A erupção cutânea inicia como máculas vermelho-escuro com tendência a coalescer e a evoluir para a formação de bolhas, confluindo para áreas de destacamento epidérmico. NET foi descrita por Lyell e caracteriza-se por extensa perda da epiderme devido à necrose, deixando a superfície da pele parecendo escaldada.(18) O destacamento é de até 10%, de 11 a 30% e maior do que 30% da superfície epidérmica na SSJ, sobreposição SSJ-NET e NET, respectivamente.(7,37)

Um escore conhecido como SCORTEN auxilia na predição da mortalidade. Os critérios avaliados são idade > 40 anos, malignidade, taquicardia (> 120 bpm), área inicial de destacamento > 10% da superfície corporal, uréia > 10 mmol/L, glicose > 14 mmol/L e bicarbonato < 20 mmol/L. Cada item presente recebe 1 ponto, sendo que ≥ 3 pontos indica mortalidade de 35%.(5)

A grande maioria dos casos de NET e SSJ é desencadeado por medicamentos, principalmente antibióticos do grupo das sulfas, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), anti-inflamatórios não-esteroidais (oxicams) e alopurinol. Infecções (especialmente por *Mycoplasma pneumoniae*), doença do enxerto contra o hospedeiro e vacinas também já foram apontados como possíveis etiologias. Fatores de risco são infecção por HIV, radioterapia, linfomas, leucemias e lúpus eritematoso sistêmico.(58) A mortalidade é por volta de 10% dos casos de SSJ e 30% se NET.(51) A extensão do acometimento cutâneo por áreas de necrose, áreas já destacadas ou que apresentem sinal de Nikolsky positivo é o principal fator prognóstico.(11)

A histopatologia mostra bolha subepidérmica, queratinócitos necróticos amplamente distribuídos ou necrose de toda a espessura da epiderme devido à extensa apoptose,(18,37) e discreto infiltrado linfocítico perivascular superficial ocasionalmente com eosinófilos.(51,59)

2.4.6 Eritema Multiforme

Pacientes com EM apresentam lesões em alvo típicas, definidas pela presença de pelo menos 3 anéis concêntricos, com ou sem bolhas, distribuídas de forma simétrica, com predomínio nas regiões acrais. O acometimento de mucosas é menos extenso quando comparado a SSJ e NET. A principal etiologia do EM é infecção por herpes simples vírus. Não há consenso acerca da proporção de casos de EM induzidos por drogas.(18)

Os achados histopatológicos se correlacionam com a evolução das lesões. Nas iniciais há infiltrado perivascular superficial esparso composto por linfócitos e histiócitos, edema e extravasamento de eritrócitos na derme papilar, alterações vacuolares e linfócitos dispostos

em fileira ao longo da junção dermoepidérmica, queratinócitos necróticos basais e suprabasais. Nas lesões antigas, há infiltrado mais denso, maior extravasamento de eritrócitos e necrose epidérmica mais extensa e confluenta. Alterações vacuolares podem progredir para vesiculação subepidérmica. Marcada balonização e espongiose podem resultar na formação de vesículas intraepidérmicas. No eritema multiforme induzido por medicações as alterações são mais acentuadas no acrossiríngeo.(52)

2.4.7 Urticaria, angioedema e anafilaxia

Para muitos autores, urticária é a segunda forma mais comum de erupção medicamentosa. Manifesta-se clinicamente por pápulas ou placas eritematosas edematosas que evoluem rapidamente ao longo de poucas horas. Conforme a lesão vai expandindo, pode haver clareamento central. O quadro pode durar alguns dias, mas contínuo surgimento e desaparecimento das lesões é característico. Como regra, cada lesão de urticária dura, individualmente, menos de 24h.(57) As lesões são usualmente pruriginosas e surgem em minutos a dias após a exposição ao desencadeante. (5,49) Quando derme e tecido subcutâneo são acometidos, a reação é conhecida como angioedema. Urticária e angioedema estão associados em 50% dos casos e podem ser complicados por anafilaxia, com risco de colapso respiratório, choque e até mesmo morte.(51)

Muitas medicações podem desencadear urticária. Antibióticos do grupo das penicilinas e anestésicos gerais são causas clássicas de reação de hipersensibilidade mediada por IgE. A duas medicações que mais frequentemente desencadeiam urticária e angioedema não mediados por IgE são AINEs e IECAs.(51)

A biópsia de uma lesão de urticária revela, à histopatologia, escasso infiltrado perivascular composto principalmente de linfócitos, histiócitos, mastócitos e, ocasionalmente, alguns eosinófilos. Há também significativo edema dérmico, que se manifesta por aumento dos espaços entre as bandas colágenas.(52) A presença de neutrófilos e acometimento do plexo vascular profundo é sugestivo de etiologia medicamentosa.(59)

2.4.8 Vasculites

Na pele se manifesta por lesões palpáveis que podem ser eritematosas no início, evoluindo para lesões purpúricas e hemorrágicas. Úlceras secundárias à isquemia também podem ocorrer. São vasculites de hipersensibilidade, dentro do espectro das vasculites de

pequenos vasos, que mostram vasculite leucocitoclástica na maior parte das vasculites medicamentosas. Ocorrem em geral dentro de 8 a 10 dias após o início da droga.(55). As vasculites induzidas por medicações são em geral restritas à pele, mas vasos de outros órgãos podem ser envolvidos, como fígado, rins, pulmões, sistema nervoso central e trato gastrointestinal.(49) Antimicrobianos são as medicações mais frequentemente implicadas.(52)

A histologia mostra infiltrado inflamatório rico em neutrófilos afetando principalmente as vênulas pós-capilares, com dano à parede dos vasos. Pode haver depósito de fibrina na parede do vaso.(52) A presença de eosinófilos ajuda a sugerir etiologia medicamentosa. A positividade a imunoglobulinas e complemento é variável à imunofluorescência.(49)

2.4.9 Eritrodermia

Eritema e descamação acometendo mais de 90% da superfície corporal. Quando comparada a outras formas de eritrodermia, a erupção por drogas tem início mais agudo e resolução mais rápida. Alterações laboratoriais associadas são leucocitose, eosinofilia, aumento do VSG, hipoalbuminemia e aumento do ácido úrico. A histopatologia revela hiperqueratose, parakeratose, acantose e infiltrado inflamatório crônico perivascular com poucos eosinófilos.(58) As drogas frequentemente implicadas são ácido acetilsalicílico, sulfasalazina, tetraciclina, gentamicina, cetoconazol, sulfas, captopril, anticonvulsivantes, alopurinol.(54)

2.5.0 Fotodermatoses induzidas por drogas

Envolve a interação entre a droga ou seu metabólito e radiação ultravioleta. A reação pode ser fototóxica ou fotoalérgica.(52,54)

As reações fotoalérgicas são reações de hipersensibilidade do tipo IV, com a formação de placas eritematosas descamativas, eventualmente com a formação de vesículas e bolhas. Predominam em áreas fotoexpostas. A histologia mostra infiltrado linfocitário perivascular superficial ou superficial e profundo, com quantidade variável de eosinófilos, edema da derme papilar, espongirose focal.(52,59)

As reações fototóxicas são não-imunológicas, dose dependentes e causam dano tecidual direto.(57) Clinicamente, lembram uma queimadura solar acentuada, com eritema, edema, bolhas e descamação. Ocorrem exclusivamente em áreas fotoexpostas. As

medicações mais frequentemente associadas são os AINEs, quinolonas, tetraciclina, sulfas, retinóides, amiodarona, fenotiazinas e psoralenos. À histologia, diferem das reações fotoalérgicas por apresentarem neutrófilos em vez de eosinófilos no infiltrado inflamatório. Apresentam algum grau de espongiose, degeneração balonizante e necrose epidérmica variável.(52)

2.5.1 Outras farmacodermias

Algumas outras reações medicamentosas ocorrem com menor frequência, mas também apresentam relevância clínica. Na erupção acneiforme por drogas, há lesões semelhantes à acne vulgar. Caracteriza-se por pápulas eritematosas ou pústulas eritematosas monomórficas, não associadas a presença de comedões, e que podem acometer também áreas que não são típicas da acne vulgar. Correspondem a 1% das erupções medicamentosas. Lítio, androgênicos, contraceptivos orais, corticosteroides e inibidores do fator de crescimento epidérmico estão mais frequentemente associados.(49) A histologia mostra *plug* corneocítico dentro de um infundíbulo alargado. Pode haver espongiose infundibular, edema perifolicular, com esparso infiltrado de neutrófilos e linfócitos perivasculares e periinfundibular. Lesões mais antigas mostram infiltrado mais denso, com maior número de neutrófilos ao redor do folículo e ruptura infundibular.(52)

O pênfigo induzido por medicações, em geral lembra pênfigo foliáceo, com bolhas flácidas que rompem, criando bolhas e erosões recobertas por crostas. Frequentemente se apresenta inicialmente como uma erupção morbiliforme ou urticariforme. Medicações como penicilamina, captopril, enalapril, levodopa, penicilina, fenobarbital, piroxicam, propranolol e rifampicina podem estar envolvidas.(49) Quando lembra pênfigo foliáceo, a histologia mostra células acantolíticas na bolha localizada na parte superior da camada espinhosa, na granular ou em ambas as camadas. Quando o quadro lembra pênfigo vulgar, as lesões apresentam queratinócitos acantolíticos suprabasais, separando a camada basal da espinhosa.(52)

A erupção penfigóide bolhoso-*like* induzida por medicação é similar à forma idiopática, com bolhas tensas decorrentes da formação de auto-anticorpos da classe IgG contra hemidesmossomos da membrana basal. Pode ser desencadeado por medicações como furosemida, inibidores da enzima conversora da angiotensina, penicilina, ampicilina, cloroquina, psoralenos e sulfassalazina.(49) A histologia se caracteriza por bolha subepidérmica com grande número de eosinófilos. Há também infiltrado linfocitário perivasculares e intersticiais com muitos eosinófilos e edema dérmico. Espongiose discreta pode

estar presente na periferia da bolha. A imunofluorescência direta mostra depósito linear de IgG e C3 na zona da membrana basal.(52)

A dermatose IgA linear-*like* medicamentosa é caracterizada pelo depósito linear de IgA na zona da membrana basal acometendo a região subepidérmica.(57). Similar à forma idiopática, com menor acometimento de mucosas. A medicação mais comumente relacionada é vancomicina.(49) Outras possíveis medicações são amiodarona, captopril, diclofenaco e fenitoína.(57) As lesões tipicamente surgem em 1-15 dias após o início da medicação implicada. Ao contrário da forma idiopática, que tem curso prolongado, a forma induzida por drogas é transitória, desaparecendo dentro de semanas após sua suspensão. A histologia mostra dermatite de interface neutrofílica com infiltrado inflamatório misto, contendo eosinófilos ao redor dos vasos superficiais. O infiltrado inflamatório denso leva a formação de microabscessos na papila dérmica e subsequente formação de bolhas subepidérmicas. A imunofluorescência direta é semelhante à forma idiopática, com uma banda linear de IgA ao longo da junção dermo-epidérmica. Depósitos de IgG e C3 também podem ser encontrados.(52)

Nas erupções liquenóides há pápulas ou placas poligonais achatadas, violáceas e brilhantes. As lesões tendem a poupar superfícies flexoras dos punhos, genitais e membranas mucosas e favorecer áreas fotoexpostas. Antimaláricos, metildopa, anti-inflamatórios não-esteroidais, penicilaminas, lítio, sulfoniluréias, diuréticos tiazídicos e beta-bloqueadores são possíveis desencadeantes.(49) A histologia mostra infiltrado linfocitário perivascular superficial e em banda paralela junto à junção dermo-epidérmica, com alguns focos de alterações vacuolares e queratinócitos disceratóticos. Paraqueratose é mais frequente que no liquen plano, assim como a presença de queratinócitos necróticos. A camada granulosa pode ser focalmente diminuída ou ausente. Quando há hipergranulose, esta não apresenta formato em cunha. O infiltrado dérmico quase sempre mostra eosinófilos junto aos linfócitos.(52)

A eritrodisestesia palmoplantar se caracteriza por lesões dolorosas, eritematosas e algumas vezes bolhosas nas mãos e nos pés. Está associada a quimioterápicos como 5-fluoracil, capecitabina, doxorubicina, citarabina e docetaxel. A histologia mostra espongirose, queratinócitos necróticos e alterações de interface vacuolares na camada basal.(52)

Eritema nodoso medicamentoso é caracterizado por nódulos eritematosos que ocorrem predominantemente nas pernas. Pode ser desencadeado por inúmeros fatores, dentre eles, medicações. Sulfas, halogênios, contraceptivos orais, penicilina e salicilatos podem estar envolvidos. A histologia mostra paniculite septal, com presença de granulomas não-caseosos.

Há infiltrado linfo-histiocitário e edema que afeta predominantemente o septo do papículo.(52)

No lúpus eritematoso induzido por medicações, a histologia mostra infiltrado linfocítico intersticial e perivascular superficial e profundo, contendo raros eosinófilos, além de vasculopatia basal e queratinócitos apoptóticos.(59)

3. Dermatoscopia

3.1 Princípios

Dermatoscopia, também conhecida como microscopia por epiluminescência ou de superfície, é uma técnica não-invasiva que permite a visualização, *in vivo*, de estruturas e padrões da pele imperceptíveis a olho nu, trazendo informações morfológicas adicionais durante o exame clínico das lesões cutâneas.(60,63-66) Sua origem se deu ainda no século XVII, quando Kohlhaus examinou os vasos da matriz ungueal com a utilização de um microscópio.(67) Posteriormente, outros dispositivos foram utilizados e, na segunda metade do século XX, surgiu o primeiro dermatoscópio portátil, monocular, desenvolvido por Goldman.(68)

Atualmente, a dermatoscopia se dá de forma rápida, por meio de dispositivo manual que proporciona uma magnificação de 10x, sem a necessidade de utilização de líquido de imersão ou de contato com a superfície. Videodermatoscopia, representa um acréscimo a dermatoscopia convencional. Esta é realizada com uma vídeo-câmera equipada com lentes que permitem magnificações até 70x, além de armazenamento das imagens. A reflexão da luz é eliminada através da aplicação de um líquido (óleo, álcool-gel, gel ou água) à pele, ou por meio da utilização de sistemas com luz polarizada.(61,63,66) Com a utilização destes dispositivos, a pele se torna translúcida, permitindo a visualização de estruturas na epiderme, junção dermoepidérmica e derme papilar.(65,76,94,96) A dermatoscopia representa a interface entre a imagem clínica e a histopatologia.(66,76)

Inicialmente a técnica foi utilizada para a avaliação de lesões melanocíticas, com o objetivo de aumentar a detecção de melanoma. Com o passar do tempo, também passou a ser empregada na avaliação de tumores não-pigmentados e até mesmo de dermatoses não-neoplásicas, já que revela outros aspectos como estruturas vasculares, variações de cores e alterações foliculares.(60) Qualquer lesão visível que não pode ser diagnosticada com

confiança exclusivamente por seu aspecto macroscópico, deve ser examinada com um dermatoscópio.(61)

3.2 Acurácia nas lesões melanocíticas e tumores

Dermatoscopia melhora a acurácia na detecção do melanoma cutâneo e reduz as taxas de excisão de lesões melanocíticas benignas.(77) Kittler *et al* publicaram em 2002 uma meta-análise de 27 estudos comparando a acurácia na detecção de melanoma, com e sem dermatoscopia. Este estudo demonstrou melhor acurácia da dermatoscopia em relação à inspeção, quando realizada por examinador experiente.(69) Meta-análise de 9 estudos prospectivos, publicada em 2008, comparando a técnica em relação ao exame a olho nu na avaliação de lesões suspeitas, encontrou maior acurácia no diagnóstico de melanoma quando utilizada a dermatoscopia (*OR 9.0; CI 95% 1.5-54.6; P = 0.03*). A sensibilidade foi 18% maior com o dermatoscópio em relação ao exame a olho nu (*0.87 vs. 0.69, p = 0.008*), sem diferença na especificidade.(65) Estudo multicêntrico publicado por Argenziano *et al* em 2012, mostrou uma redução significativa no NNE, no período avaliado de 10 anos, em clínicas especializadas (*NNE=12,8-6,8, reduction per year = 0.6 [CI 95% 0.4-0.07]; P < 0.001*), o que provavelmente se atribuiu ao uso de novas técnicas diagnósticas, tais como a dermatoscopia.(70)

A acurácia diagnóstica com a dermatoscopia também foi maior em relação à inspeção na avaliação de lesões pigmentadas não-melanocíticas, conforme estudo de Rosendahl *et al*, publicado em 2011 (*0.89 vs. 0.83, p < 0,001*). (73)

Outros tumores cutâneos também têm sua detecção facilitada pelo uso do dermatoscópio, o que contribui para a redução da morbidade trazida por estes tumores e dos custos relacionados ao seu tratamento. Estudo prospectivo realizado por Argenziano *et al*, avaliando a acurácia na detecção de lesões sugestivas de câncer de pele em exame de triagem realizado por médicos de atenção primária, após treinamento, com e sem a utilização do dermatoscópio, mostrou aumento na sensibilidade com o uso desta ferramenta (*54,1% vs. 79,2%; P = 0,002*), sem diminuir a especificidade (*71,8%*). (74)

Outras vantagens trazidas por esta técnica são avaliação pré-operatória de margens cirúrgicas, seleção da terapia e seguimento pós-tratamento, tanto para monitorar a resposta clínica, quanto para diagnosticar precocemente recorrências.(71,72) Nos casos de CBC, por exemplo, alguns achados dermatoscópicos que ajudam a predizer o subtipo histológico e algumas características morfológicas identificadas pela dermatoscopia, permitem definir a

melhor estratégia terapêutica.(76) Na doença de Bowen, a dermatoscopia também se torna útil tanto no diagnóstico, como na avaliação pré-operatória e no seguimento pós-tratamento, já que o desaparecimento das estruturas vasculares pode indicar tratamento adequado.(63)

3.3 Utilização na prática clínica

Dermatoscopia foi inicialmente introduzida para melhorar a detecção do melanoma cutâneo e para a avaliação de tumores cutâneos pigmentados e não-pigmentados. Nos últimos anos, vem sendo descritos padrões dermatoscópicos de várias outras doenças, estabelecendo um papel essencial desta técnica em muitos campos da dermatologia, sobretudo naqueles casos em que a apresentação clínica é atípica. Infecções, infestações, doenças inflamatórias, alterações das unhas e do cabelo vem sendo avaliadas com o auxílio do dermatoscópio. Alguns nomes tem surgido para designar as novas aplicações da dermatoscopia nos diferentes campos da dermatologia: entomodermoscopia, inflamoscopia, onicoscopia e tricoscopia.(63,76) Além de trazer grande auxílio no diagnóstico, vem sendo aplicada também para avaliação da resposta ao tratamento de diversas doenças, incluindo parasitoses, doenças dos cabelos, doenças inflamatórias e neoplásicas.(72)

Para a avaliação das lesões não-pigmentadas, as estruturas vasculares tem importância primordial, levando-se em consideração a morfologia e arranjo dos vasos.(96-99) Na dermatologia geral, além dos vasos, outros critérios que também são avaliados no exame dermatoscópico são padrões das escamas, cores, alterações foliculares e padrões específicos de cada doença. A vantagem de aparelhos com luz polarizada sobre aqueles com luz não-polarizada, que necessita contato a superfície, vai depender do tipo de estrutura a ser avaliada.(75,76)

A primeira doença inflamatória estudada em detalhes com dermatoscopia foi a psoríase em placas. Identifica-se vasos pontilhados distribuídos de forma homogênea ao longo da lesão e, em maiores magnificações, vasos dilatados, alongados e enovelados, com padrão glomerular típico. À avaliação perilesional, vê-se alças capilares alongadas, com aspecto em grampo de cabelo, com o ápice alongado direcionado à margem da lesão. Um fundo vermelho-claro e escamas brancas superficiais são critérios dermatoscópicos adicionais.(60,63)

A dermatoscopia facilita o diagnóstico diferencial entre as doenças papuloescamosas, permitindo reconhecer liquen plano (presença das estrias de Wickham), eczema (crostas amarelas e vasos pontilhados irregulares) e pitiríase rósea (escamas brancas periféricas).(76)

Conforme Lallas *et al*, em estudo prospectivo conduzido em um hospital da Grécia, além da morfologia dos vasos, a identificação do arranjo dos mesmos e a identificação de achados característicos de cada doença são fundamentais para o diagnóstico diferencial da psoríase em placas com estas outras entidades. Vasos pontilhados distribuídos de forma regular em um fundo vermelho-claro, associado a escamas brancas difusas, tem elevado valor preditivo positivo para psoríase em placas (especificidade de 88% e sensibilidade de 84.9%). Dermatites mais comumente mostram escamas amarelas e vasos pontilhados distribuídos em áreas circunscritas. Pitiríase rósea se caracteriza por fundo amarelado, vasos pontilhados e escamas periféricas. Linhas esbranquiçadas são vistas exclusivamente no líquen plano.(60,86)

O reconhecimento de lesões granulomatosas, como sarcoidose, lupus vulgar, necrobiose lipoídica, também torna-se mais fácil ao se identificar um fundo amarelo-alaranjado.(60,76) A dermatoscopia também tem sido útil no diagnóstico de rosacea, lupus eritematoso discóide, morfea, líquen escleroso, dermatoses purpúricas pigmentadas, doença de Darier, doença de Grover e poroqueratose.(76,88,89,91,95)

Na avaliação de pacientes com eritrodermia, alguns padrões dermatoscópicos já foram descritos, auxiliando a determinar a etiologia do quadro. Na psoríase eritrodérmica, pode-se ver escamas esbranquiçadas difusamente distribuídas, com vasos pontilhados ou glomerulares regularmente distribuídos, num fundo avermelhado e homogêneo. Nos casos de dermatite atópica, pode-se visualizar escamas amareladas ou serocrostas e vasos pontilhados distribuídos sobre um fundo róseo. Na micose fungóide, há vasos lineares, alguns lembrando a forma de um espermatozóide e vasos pontilhados, sobre um fundo róseo-esbranquiçado com escamas esparsas. Na pitiríase rubra pilar, estão presentes os “borrões” alaranjados e “ilhas” de pele poupada, mostrando vasos reticulares. Na escabiose crostosa, as estruturas que representam o ácaro podem ser visualizadas.(75,85,87)

Em relação às doenças infecciosas e nas ectoparasitoses, padrões dermatoscópicos específicos vem sendo descritos, auxiliando tanto no diagnóstico, como no seguimento de determinadas dermatoses. Tanto doenças comuns (verrugas, molusco contagioso) e incomuns (miíase, tungíase e tinea nigra), podem ser diagnosticadas com a aplicação da dermatoscopia.(60,63,76,78-80,81,83)

A escabiose representa o exemplo mais ilustrativo dentre as ectoparasitoses. O padrão clássico consiste na identificação de estruturas triangulares pequenas e marrom-escuras, semelhantes a asa-deltas, localizadas ao fim de linhas curvas ou onduladas, esbranquiçadas e sem estrutura. A estrutura triangular corresponde a porção anterior pigmentada do ácaro. Em maior aumento (x100 a x600), o corpo oval e translúcido do ácaro também pode ser

visualizado, bem como outras estruturas.(63) Em menores ampliações, vê-se uma imagem que lembra um acento circunflexo e, mesmo com maiores limitações, o dermatoscópio portátil também se mostrou útil para o diagnóstico de escabiose, com elevada sensibilidade. Estudo que comparou seu uso ao exame microscópico do raspado cutâneo evidenciou maior sensibilidade com o exame realizado através do dermatoscópio portátil (91% vs. 90%; $p = 0,005$). (84)

Conforme exemplificado, o dermatoscópio vem sendo empregado de forma crescente para o exame de diversas condições dermatológicas. Entretanto, para a avaliação de farmacodermias, ainda há poucos estudos na literatura, apesar da elevada prevalência e da importância do diagnóstico precoce desta condição.

Os achados dermatoscópicos de algumas dermatoses que podem eventualmente ser desencadeadas por medicações já foram descritos. São exemplos urticária e urticária vasculite. À dermatoscopia, a urticária apresenta vasos lineares formando uma rede, muitas vezes circundando áreas desprovidas de estruturas vasculares, que representam edema. Na urticária vasculite, numerosos pontos ou glóbulos vermelhos ou purpúricos, sobre um fundo roxo-acastanhado, ou laranja-acastanhado, podem ser visualizados, facilitando sua diferenciação com a urticária comum.(61,90) Nas vasculites, a púrpura representa o achado principal.(60)

Abordando de forma mais específica a dermatoscopia nas farmacodermias, Errichetti *et al* descreveram os achados dermatoscópicos de dois pacientes que desenvolveram uma erupção cutânea pruriginosa generalizada, caracterizada por múltiplas máculas e pápulas eritematosas, parcialmente confluentes, acompanhada de febre baixa, que surgiu após a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais. A dermatoscopia evidenciou pequenos glóbulos redondos de coloração leitosa e escassas crostas amareladas sobre um fundo róseo-avermelhado no primeiro paciente e, no segundo, vasos irregulares pontilhados/lineares sobre um fundo róseo-avermelhado. Foi realizada biópsia e a histopatologia foi compatível com PEGA e exantema morbiliforme, respectivamente. Desta forma, a dermatoscopia se mostrou uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial destas duas entidades.(93)

A dermatoscopia também facilitou o diagnóstico de um caso de síndrome da pele escaldada estafilocócica, permitindo a diferenciação com NET, conforme relatado por Miyashita *et al*. No caso descrito, um paciente submetido a uma biópsia de linfonodo, que fez uso de celecoxibe, evoluiu com febre e eritema difuso, posteriormente apresentando esfoliação com sinal de Nikolsky positivo. A dermatoscopia mostrou processo descamativo recente no tronco, que mantinha ainda áreas de epiderme menos desgastadas/esfoliadas,

sugerindo destacamento subcórneo. Em um caso de NET, por sua vez, seria esperado que a epiderme estivesse totalmente destacada. A histopatologia mostrou clivagem subcórnea e ausência de necrose epidérmica. Neste caso, a dermatoscopia, somada aos achados clínicos, permitiu o diagnóstico imediato da síndrome da pele escaldada estafilocócica, antes mesmo do resultado da histologia, auxiliando a afastar o diagnóstico de NET e a instituir a terapêutica adequada de forma precoce.(92)

JUSTIFICATIVA

Reações adversas a medicamentos são comuns na prática clínica, e a pele é o órgão mais frequentemente acometido. Erupções cutâneas compreendem um grupo heterogêneo de dermatoses e a pele pode ser o único órgão afetado, ou fazer parte de uma reação sistêmica de hipersensibilidade. A maioria apresenta curso benigno, regredindo após a suspensão do fármaco relacionado. Entretanto, alguns casos podem evoluir para quadros graves, potencialmente fatais. Identificar as formas graves precocemente é fundamental no manejo destes pacientes. Já se sabe que alguns achados clínicos e laboratoriais indicam maior risco de gravidade. Porém, a ocorrência destas alterações nem sempre é precoce e nenhum algoritmo provou ser sensível e específico, sendo que há casos em que o desfecho é pouco previsível.

Na avaliação dermatológica, a dermatoscopia surgiu como uma ferramenta auxiliar, que traz informações morfológicas adicionais durante o exame clínico das lesões cutâneas, de forma rápida e não-invasiva. Permite maior acurácia na identificação de algumas lesões, além de facilitar o diagnóstico diferencial e a avaliação da resposta ao tratamento de diversas dermatoses. A utilização da dermatoscopia na avaliação das farmacodermias ainda é incipiente, com escassos trabalhos publicados na literatura. A avaliação dos padrões dermatoscópicos nas diferentes formas de erupções cutâneas medicamentosas poderia trazer informações para facilitar a identificação das formas graves.

HIPÓTESES

Diferentes formas de farmacodermias apresentam achados dermatoscópicos distintos e a presença de alguns destes achados auxilia na identificação das formas graves.

OBJETIVOS

Principal

Estudar e descrever o padrão dermatoscópico encontrado nas diferentes apresentações das farmacodermias.

Secundários

Comparar os padrões dermatoscópicos identificados nas diferentes formas de farmacodermias.

Verificar a existência de características dermatoscópicas que possibilitem a identificação de farmacodermias graves.

REFÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions – the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016 May 2;11:497-505.
2. Hoetzenecker W, Nægeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):75-86.
3. Sukasem C, Puangpetch A, Medhasi S, Tassaneeyakul W. Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Jun;32(2):111-23.
4. Zaraa I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, Ben Osman A. Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7): 877–80.
5. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):672–83.
6. Wolverson SE. Practice Gaps: Drug Reactions. *Dermatol Clin*. 2016 Jul;34(3):311-8.
7. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016 Jul;43(7): 758-66.
8. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care*. 2016 Sep;43(3):393-400.
9. Saha A, Das NK, Hazra A, Gharami RC, Chowdhury SN, Datta PK. Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in eastern India. *Indian J Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;44(6):792-7.
10. Teo YX, Walsh SA. Severe adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Feb;16(1):79-83.
11. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
12. Bigham C, Elsey A. Cutaneous drug reactions in intensive care. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013 Jun;74(6): 340-6.
13. Zalaudek I, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Soyer HP, Argenziano G. The dermatologist's stethoscope—traditional and new applications of dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2013 Apr 30;3(2): 67-71.
14. Miller MD, Nery NS, Gripp AC, Maceira JP, do Nascimento GM. Dermatoscopic findings of urticaria pigmentosa. *An Bras Dermatol*. 2013 Nov-Dec; 88(6): 986-8.

15. - Lallas A, Giacomel J, Argenziano G, García-García B, González-Fernández D, Zalaudek I, Vázquez-López F. Dermoscopy in general dermatology: practical tips for the clinician. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3): 514-26.
16. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Madrid, Spain: Mosby; 2008. p.331-320.
17. Dimri D, Raina RS, Thapliyal S, Thawani V. Retrospective Analysis of Pattern of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Tertiary Hospital of Pauri Garhwal. *J Clin Diagn Res*. 2016 May;10(5):FC01-6.
18. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(8):561-72.
19. Tian XY, Liu B, Shi H, Zhao ZR, Zhou XP, Zhang T, Sun QN, Zuo YG. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22,866 Chinese inpatients: a prospective study. *Arch Dermatol Res*. 2015 Nov;307(9):829-34.
20. Chopra D, Sharma V, Kapoor R, Dwivedi S. An observational study of cutaneous adverse drug reactions in a teaching hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec;37(6):996-9.
21. Drago F, Cogorno L, Agnoletti AF, Ciccarese G, Parodi A. A retrospective study of cutaneous drug reactions in an outpatient population. *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):739-43.
22. Grando LR, Schmitt TAB, Marchiori Bakos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):758-62.
23. Mayorga C, Torres MJ, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Cutaneous symptoms in drug allergy: what have we learnt? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;9(5):431-6.
24. Patel TK, Thakkar SH, Sharma D. Cutaneous adverse drug reactions in Indian population: A systematic review. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Dec;5(Suppl 2): S76-86.
25. Nayak S, Acharjya B. Adverse Cutaneous Drug Reactions. *Indian J Dermatol*. 2008 Jan;53(1):2-8.
26. Silveiras MRC, Abbade LPF, Lavezzo M, Gonçalves TM, Abbade JF. Skin reactions to drugs. *An Bras Dermatol*. 2008;83:227-32.
27. Weissbluth M, Bakos L, Kuhl I, Zampese MS. Farmacodermias num hospital geral de Porto Alegre. *An Bras Dermatol*. 1984;59:165-8.
28. Mokhtari F, Nikyar, Z, Rahmani S. Adverse cutaneous drug reactions: Eight year assessment in hospitalized patients. *J Res Med Sci*. 2014 Aug;19(8):720-25.
29. Pichler WJ, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T cells. *Thorax*. 2000 Oct;55 Suppl 2:S61-5.

30. Nandha R, Gupta A, Hashmi A. Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital: A North Indian Perspective. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011 Jan;1(1):50-53.
31. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
32. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May;71(5):684-700.
33. Dilek N, Özkol HU, Akbas A, Kiliç F, Dilek AR, Saral Y, Metin A, Çalka Ö. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 Dec;31(6):368-371.
34. Liao PJ, Shih CP, Mao CT, Deng ST, Hsieh MC, Hsu KH. The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun; 67(6): 576-84.
35. Chiriac AM, Demoly P. Drug Allergy Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Aug;34(3):461-71.
36. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):107-14.
37. Mockenhaupt M. Epidemiology of Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:1-17.
38. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149(5):1018-22.
39. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. *Arch Med Res*. 2006 Oct;37(7):899-902.
40. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university department of dermatology. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(6):523-7.
41. Zhong H, Zhou Z, Wang H, Niu J, Chen W, Song Z, Hao F. Prevalence of cutaneous adverse drug reactions In Southwest China: an 11-Year retrospective survey on in-patients of a dermatology ward. *Dermatitis*. 2012 Mar-Apr;23(2):81-5.
42. Tuchinda P, Chularojanamontri L, Sukakul T, Thanomkitti K, Nitayavardhana S, Jongjarearnprasert K, Uthaitas P, Kulthanan K. Cutaneous adverse drug reactions in elderly: a retrospective analysis in Thailand. *Drugs Aging*. 2014 Nov;31(11):815-24.
43. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The prevalence of acute cutaneous drug

- reactions in a Scandinavian university hospital. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(6):518-22.
44. Patel TK, Barvallya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol.* 2013 May-Jun, 79(3), 389-398.
45. Qayoom S, Bisati S, Manzoor S, Sameem F, Khan K. Adverse cutaneous drug reactions – a clinico-demographic study in a tertiary care teaching hospital of the Kashmir Valley, India. *Arch of Iran Med.* 2015 Apr;18(4):228-33.
46. Charli-Joseph Y, Cruz-Fuentes C, Orozco-Topete R. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in a Mexican sample: an exploratory study on their association to tumour necrosis factor alpha TNF2 allele. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jul;23(7):788-92.
47. Wang F, Li Y, Mo Y, Shen C, Yang L, Zhang X. Cutaneous adverse drug reactions: An 8-year retrospective study on hospitalized patients in Southern China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Jul-Aug;78(4):488-90.
48. Turk BC, Gunaydin A, Ertam I, Ozturk G. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013 Mar;32(1):41-5.
49. Ahmed AM, Pritchard S, Reichenberg J. A Review of cutaneous drug eruptions. *Clin Geriatr Med* 2013 May;29(2):527-45.
50. Danilenko DM. An Overview of the Pathogenesis of Immune-mediated Skin Injury. *Toxicol Pathol.* 2016 Jun;44(4):555-63.
51. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005 Apr 15;209(2):123-9.
52. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermopathol.* 2008 Aug;30(4):352-69.
53. Schrijvers R, Glissen Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy.* 2015 Sep 3;5:31.
54. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C. Reações Adversas a Drogas. In: Belda Junior, W, Di Chiachio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia.* 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2014. p.567-638.
55. Friedman PS, Lee MS, Friedmann AC, Barnetson RS. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy.* 2003 Jul;33(7):861-72.
56. Chen YC, Chiang HH, Cho YT, Chang CY, Chen KL, Yang CW, Lee YH, Chu CY. Herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions – a prospective comparative study. *Allergy.* 2015 May;70(5):568-75.

57. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous Drug Reactions. *Pharmacol Rev.* 2001 Sep;53(3):357-79.
58. Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India.* 2013 Oct;69(4):375-83.
59. Hussein MR. Drug-induced skin reactions: a pathologist viewpoint. *Cutan and Ocul Toxicol.* 2016 Mar;35(1):67-79.
60. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Di Lernia V, Al Jabhout S, Apalla Z. Dermoscopy in General Dermatology. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):679-94.
61. Vázquez-López F, Fueyo A, Sánchez-Martin J, Pérez-Oliva N. Dermoscopy for the Screening of Common Urticaria and Urticaria Vasculitis. *Arch Dermatol.* 2008 Apr;144(4):568.
62. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermoscopy in routine practice. "Chaos and Clues". *Aust Fam Physiscian.* 2012 Jul;41(7):482-7.
63. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1135-46.
64. Marchetti MA, Marghoob AA. Dermoscopy. *CMAJ.* 2014 Oct 21;186(15):1167.
65. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):669-76.
66. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol.* 2008 Jul;47(7):712-9.
67. Gilje O, O'Leary PA, Baldes EJ. Capillary microscopic examination in skin disease. *Arch Dermatol.* 1953;68:136-147.
68. Goldman L. Some investigative studies of pigmented nevi with cutaneous microscopy. *J Invest Dermatol.* 1951 Jun;16(6):407-27.
69. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol.* 2002 Mar;3(3):159-65.
70. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jul;67(1):54-9.
71. Deinlein T, Richtig G, Schwab C, Scarfi F, Arzberger E, Wolf I, Hofmann-Ellenhof R, Zalaudek I. The use of dermoscopy in diagnosis and therapy of nonmelanocytic skin cancer. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Feb;14(2):144-51.
72. Fargnoli MC, Kostaki D, Piccioni A, Micantonio T, Peris K. Dermoscopy in the diagnosis

and management of non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol.* 2012 Jul-Aug;22(4):456-63.

73. Rosendahl C, Tschandl P, Cameron A, Kittler H. Diagnostic accuracy of dermoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1068-73.

74. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, Barbato F, Carrera C, Ferrara G, Guilabert A, Massi D, Moreno-Romero JA, Muñoz-Santos C, Petrillo G, Segura S, Soyer HP, Zanchini R, Malvehy J. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 20;24(12):1877-82.

75. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatol Ther.* 2016 Dec;6(4):471-507.

76. Russo T, Piccolo V, Lallas A, Argenziano G. Recent advances in dermoscopy. *F1000Res.* 2016 Feb 17;5.

77. Menzies SW. Evidence-based dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):521-4.

78. Bakos RM, Bakos L. Dermoscopic diagnosis of furuncular myiasis. *Arch Dermatol.* 2007 Jan;143(1):123-4.

79. Bakos RM, Bakos L. "Withish chains": a remarkable in vivo dermoscopic finding of tungiasis. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(4):991-2.

80. Criado PR, Landman G, Reis VM, Belda W Jr. Tungiasis under dermoscopy: in vivo and ex vivo examination of the cutaneous infestation due to *Tunga penetrans*. *An Bras Dermatol.* 2013 Jul-Aug;88(4):649-51.

81. Tschandl P, Argenziano G, Bakos R, Gourhant JY, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Rosendahl C, Minas S, Zalaudek I. Dermoscopy and entomology (entomodermoscopy). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Jul;7(7):589-96.

82. Maia Abinader MV, Carvalho Maron SM, Araújo LO, Silva Ado A. Tinea nigra dermoscopy: A useful assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jun;74(6):e121-2.

83. Bernardes Filho F, Martins G, Barbará EF, Paiva ML, Coelho Filho RL, Nery JA. Dermoscopy as an auxiliary tool for the diagnosis of furuncular myiasis. *An Bras Dermatol.* 2014 Jul-Aug; 89(4):663-5.

84. Dupuy A, Dehen L, Bourrat E, Lacroix C, Benderdouche M, Dubertret L, Morel P, Feuilhade de Chauvin M, Petit A. Accuracy of standart dermoscopy for diagnosing scabies. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan; 56(1): 53-62.

85. Bollea Garlatti LA, Torre AC, Bollea Garlatti ML, Galimberti RL, Argenziano G.

Dermoscopy aids the diagnosis of crusted scabies in an erythrodermic patient. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):e93-5.

86. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, Apalla Z, Karatolias A, Lefaki I, Sotiriou E, Ioannides D, Argenziano G, Zalaudek I. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2012 Jun;166(6):1198-205.

87. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy as an auxiliary tool in the differentiation of the main types of erythroderma due to dermatological disorders. *Int J Dermatol.* 2016 Dec;55(12):e616-e618.

88. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D, Todorovic-Zivkovic D, Sidiropoulos T, Konstantinou D, Di Lernia V, Argenziano G, Zalaudek I. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology.* 2013 Feb;168(2):284-8.

89. Moscarella E, Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, Piana S, Lallas A. Dermoscopy and confocal microscopy clues in the diagnosis of psoriasis and porokeratosis. *J AM Acad Dermatol.* 2013 Nov;69(5):e231-3.

90. Suh KS, Kang DY, Lee KH, Han SH, Park JB, Kim ST, Jang MS. Evolution of urticarial vasculitis: a clinical, dermoscopic and histopathological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 May;28(5):674-5.

91. Nicola A, Magliano J. Dermoscopy of Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Mar 22.pii:S0001-7310(16)00098-3. Epub ahead of print.

92. Miyashita K, Ogawa K, Iioka H, Miyagawa F, Okazaki A, Kobayashi N, Asada H. Adult case of staphylococcal scalded skin syndrome differentiated from toxic epidermal necrolysis with the aid of dermoscopy. *Journal of Dermatology.* 2016 Jul;43(7):842-3.

93. Errichetti E, Pegolo E, Stinco G. Dermoscopy as an auxiliary tool in the early differential diagnosis of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and exanthematous (morbiliform) drug eruption. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Feb;74(2):e29-31.

94. Hirokawa D, Lee JB. Dermatoscopy: An overview of subsurface morphology. *Clin Dermatol.* 2011 Sep-Oct;29(5):557-65.

95. Ozkaya DB, Emiroglu N, Su O, Cengiz FP, Bahali AG, Yildiz P, Demirkesen C, Onsun N. Dermatoscopic findings of pigmented purpuric dermatosis. *An Bras Dermatol.* 2016 Sep-Oct;91(5):584-587.

96. Koehler MJ, Lange-Asschenfeldt S, Kaatz M. Non-invasive imaging techniques in the diagnosis of skin diseases. *Expert Opin Med Diagn.* 2011 Sep;5(5):425-40.

97. Ayhan E, Ucmak D, Akkurt Z. Vascular structures in dermoscopy. *An Bras Dermatol.* 2015 Jul-Aug;90(4):545-53.

98. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumores: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):361-74.
99. Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricala C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumores: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):377-86.
100. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Severe cutaneous adverse drug reactions - relevant aspects to diagnosis and treatment - Part II. *An Bras Dermatol.* 2004;79(5):587-601.

ARTIGO EM INGLÊS

Title

Dermatoscopic aspects of adverse cutaneous drug reactions.

Authors: Gabriela Rossi¹, Renato Marchiori Bakos^{1,2}

Affiliations

1- Postgraduate Program in Medical Sciences - *Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil*

2- Department of Dermatology, *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil*

Abstract

Background: Adverse cutaneous drug reactions (ACDRs) most often have benign outcomes and are self-limited. Some cases can be severe and even life threatening. These cases may not be promptly recognized. Dermoscopy is helpful in diagnosing several dermatoses, but there are few data about its use in ACDRs. The purpose of this study is to evaluate dermoscopic patterns of various ACDRs and identify clues for severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCARDs) detection.

Methods: Consecutive in-patients of all ages with ACDR were included from May 2015 to April 2016. ACDR presentation and its classification in severe or non-severe were based on morphology and severity markers. SCARDs included Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), overlap SJS/TEN, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Dermoscopic features of various ACDRs were described and then compared among distinct severity status reactions.

Results: Sixty-nine patients were enrolled. The mean age was 45.9 ± 22.4 years and most of them were female (56.5%). Sixteen patients (23.2%) presented SCARDs and 53 (76.8%) were non-severe. Exanthema was the most frequent clinical presentation ($n = 33$, 47.8%). In general, the main dermatoscopic findings in SCARDs were black dots or necrotic areas and epidermal detachment in SJS, overlap SJS/TEN, and TEN, but also necrotic borders and erosion in overlap SJS/TEN and TEN, and erythema and purpuric spots in DRESS. In the main non-severe reactions, the most prevalent findings were erythema and purpura in exanthema and erythema multiforme and erythema and vascular structures in urticarial reactions. In comparison to non-severe reactions, black dots or necrotic areas, epidermal detachment, necrotic borders, and erosion were highly significantly associated with SCARDs ($p < 0.001$).

Conclusions: Dermoscopy helps to better characterize different ACDRs and improve clinical recognition of SCARDs.

Key words: adverse cutaneous drug reaction, dermoscopy.

Introduction

Adverse drug reactions (ADRs) are important cause of disability, prolonged hospitalization, increased health care costs, and even mortality. According to a meta-analysis severe ADRs contributed for 6,7% of hospitalized admissions in USA.(20) Adverse cutaneous drug reactions (ACDRs) are the most common type of ADRs.(15,17) They are any changes in the skin, its appendages or mucous membranes related to drug eruption and can be part of a systemic reaction. (12,18,28,32) Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCARDs) include Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug hypersensitivity syndrome or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP).(1,5)

The incidence of ACDRs among hospitalized patients ranges from 0,14% to 3,3%, (24-26,28-31) and from 0,14% to 1,05% in outpatients. (14,28) The most common ACDR is morbiliform exanthema, followed by urticaria (13,14,21,23-25) or fixed drug eruption. (19,26) SCARDs represent 0,13% to 16,5%. (2,21,25,27,31) Drugs most frequently involved are, in general, antibiotic agents, analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), contrast media, anticonvulsants, and chemotherapy. (13,14,16 19,21,23-25,27-29).

ACDRs most often have benign outcomes and are self-limited as long as the causative drug is stopped. Some cases, however, can be severe and even life threatening. (1-4,14) Signs and symptoms that should alert the clinician to the possibility of a SCARD include mucosal involvement, extensive purpura, fever, blisters or epidermal detachment, facial edema, confluent erythema, painful eyes or skin, greyish skin lesions, marked eosinophilia and lymphadenopathy. (6,7,22). These changes do not always occur early, making it necessary to identify other findings that allow the detection of warning signs.

Dermoscopy is a safe and fast diagnostic tool, improving diagnostic accuracy of several tumors. It has been used also for the recognition of skin diseases in general dermatology. (8,10) There are few reports regarding the application of dermoscopy in ACDRs. The purpose of this study is to evaluate dermoscopic findings of various ACDRs and identify clues of severity.

Patients and methods

The protocol was approved by our local Ethics Committee and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients were provided written informed consent before study procedures were initiated.

This prospective study was conducted at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, from May 2015 to April 2016. Consecutive in-patients with ACDR, evaluated by the Dermatology Department were recruited. Patients of all ages presenting with cutaneous lesions following intake of any drugs were included in the study. The diagnosis was done by the attending dermatologist. Exclusion criteria was infectious exanthemas and other rashes associated with systemic or cutaneous diseases.

ACDR presentation pattern and its classification in severe (SJS, TEN, DRESS, AGEP, overlap SJS/TEN) or non-severe (all other presentations) were based on morphology and presence of severity markers. Demographic data, drugs used preceding the adverse reaction, concurrent medical conditions, concomitant medications and past history of drug allergy were collected. Assessment of routine blood tests and histopathology was made of all medical records of patients.

All patients had their skin reactions evaluated by dermoscopy. We used a non-polarized light hand-held dermoscope (DermLite II Hybrid M, 3Gen, San Juan Capistrano, EUA). Dermoscopic structures analyzed were: erythema, black dots or necrotic areas,

necrotic borders, purpuric dots, vascular structures, scales, erosion, and epidermal detachment. We defined erythema as a diffuse occurrence of erythema in the lesion. Black dots or necrotic areas correlated to the presence of an area of diffuse tiny black dots. Epidermal detachment was defined by detachment of epidermis with visible dermis and necrotic borders were dark brown or black lines in the circumference of an eroded area.

Initially, prevalence of the dermoscopic structures among the distinct SCARDs and ACDRs was described. Then, we sought to compare the presence of distinct dermoscopic structures between severe and non-severe presentations.

Quantitative variables with symmetric distribution were reported as mean with standard deviation and the t Student test was used. Quantitative variables with asymmetric distribution were reported as median and interquartile interval and Mann Witney test was used. Categorical variables were reported as range and Fisher exact or Chi-square test were used. A *p* value less than 0.05 indicates statistical significance. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 20.0.

Results

Sixty-nine patients diagnosed with ACDRs were enrolled in this study from May 2015 to April 2016. The mean age was 45.9 (SD 22.4 years, range from 0 to 89) and most of them were female (56.5%). All patients had some concurrent clinical condition. Hypertension, cancer and HIV infection were the main comorbidities (36.2%, 31.9%, and 17.4% respectively).

Drugs most commonly implicated with ACDR were antibiotics (*n* = 20, 29.0%), anticonvulsants (*n* = 10, 14.5%) and dipyrone (*n* = 5, 7.2%). In 23 patients (33.3%) the drug related to ACDR was undetermined.

The patients skin types according to Fitzpatrick classification were type II in 12 (17.4%), type III in 36 (52.2%), type IV in 16 (23.2%), type V in 3 (4.3%) and type VI in 2 (2.9%).

Thirty-three patients (47,8%) were diagnosed with exanthema, which was the most frequent clinical presentation. Other non-severe presentations were urticaria (6 patients; 8,7%), erythema multiforme (5 patients; 7,2%), purpura (4 patients; 5,8%), erythroderma (2 patients, 2,9%), photosensitized eczematous reactions (2 patients; 2,9%) and fixed drug eruption (1 patient, 1,4%). Sixteen patients (23.2%) presented severe reactions. These were

comprised of 6 patients with DRESS (8,7%), 6 patients with SJS (8,7%), 3 patients with overlap SJS/TEN (4,3%) and 1 patient with TEN (1,4%).

The median time from the onset of the cutaneous reaction to dermoscopic evaluation was 5 days (interquartile interval 25-75: 2.5 – 9.5 days).

Descriptive results of the dermoscopic analysis in different presentations of ACDRs are presented in table 1. We could observe that black dots or necrotic areas, epidermal detachment and erythema were the most prevalent dermoscopic structures in SJS, occurring respectively in 6 (100%), 5 (83.3%), and 5 (83.3%) of the cases. In Overlap SJS/TEN and TEN cases, we also found black dots and epidermal detachment, in addition to necrotic borders and erosion. Erythema and purpuric dots were the most common dermoscopic structures in DRESS, present in 5 (83.3%) and 4 (66.7%) patients, respectively. Regarding to dermoscopic findings of the major non-severe reactions, we found that exanthemas presented as major features erythema and purpuric dots in, respectively, 31 (93.9%) and 24 (72.7%) of the patients. Erythema multiforme also had erythema and purpuric dots as the most frequent structures, both of them present in 4 (80%) of the patients. Urticarial reactions most frequently exhibited erythema and vascular structures, present in 6 (100%) and 3 (50%) of the cases, respectively.

Comparing SCARDs with non-SCARDs, we observed that the presence of black dots, epidermal detachment, necrotic borders, erosion and scales correlated significantly with the occurrence of the severe reactions (Table 2).

Discussion

The diagnosis and classification of ACDRs are based on clinical history, lesions features, and laboratory evaluation. Our study described dermoscopic patterns of different presentations of ACDRs and correlated them with severity, suggesting that dermoscopy might provide a useful tool for the evaluation of these patients.

Dermoscopically, SCARDs like SJS, overlap SJS/TEN and TEN showed a predominant pattern of black dots or necrotic areas, necrotic borders, erosion and detachment (Figure 1). These dermoscopic findings are in agreement with the clinical presentation, characterized by dark-red macules, sometimes with a necrotic center, blisters or larger necrolytic areas. Dermoscopic structures correlate to histologic findings of SCARDs as basal and suprabasal necrotic keratinocytes in early lesions, and more extensive epidermal necrosis, with subepidermal separation or vesiculation and even full thickness epidermal necrosis in

severe cases. (9,11,34,38,39). The black dots were present in all SCARDs, including DRESS, but also in some non-severe ACDRs, like EM and FDE. Histologic correlation of black dots is the presence of necrotic keratinocytes among these reactions. (36,38)

Exanthema was the most common reaction in our series. In these cases, dermoscopy was characterized mostly by the presence of erythema (Figure 2), purpuric dots and, less frequently, vascular structures. Errichetti et al (35) described recently an exanthematous drug eruption that presented a pinkish-redish background and dotted/linear irregular vessels, but they did not mention purpuric dots. In urticarial reactions, the same structures were noticed, but purpuric dots were less prevalent than in exanthema (Figure 2). In drug-induced urticarial reactions, vasculitis may occur, but vessel involvement is usually subtle. (11) A report describing dermoscopic clues of common urticaria and urticaria vasculitis, revealed reticular red lines (corresponding to subpapillary vessels), in addition to structureless avascular areas representing prominent edema in common urticaria and purpuric dots or globules only in urticarial vasculitis.(33)

In our study, dermoscopic pattern of purpura consisted of purpuric dots (Figure 2). Dermoscopy of purpuric lesions had already been described. According to Vazquez-Lopez et al, inflammatory types of purpura, such as leukocytoclastic vasculitis, are characterized by multiple small, speckled, blurred purpuric blotches and/or more defined purpuric globules over a purple, and, later, orange-brown background. Necrotic lesions are seen as whitish blue patches or as eroded areas with hemorrhagic crusts. (37)

When comparing the main dermoscopic structures in severe and non-severe reactions, it can be noticed that black dots or necrotic areas, epidermal detachment, necrotic borders, scales and erosion correlated significantly with severe presentations (Table 2). On the other hand, erythema, purpuric dots and vascular structures did not differ between groups. Therefore, erythema, which was the most prevalent finding in both presentations, does not differentiate SCARDs from non-severe ACDRs and careful examination should be done looking for other structures.

Our study has some limitations. The number of patients evaluated was limited to one year of data collection and not all ACDRs were seen. We also did not evaluate outpatients, which may have contributed to a greater proportion of severe cases. In addition, the median time from the onset of the cutaneous reaction declared by patients and our dermoscopic evaluation was of 5 days; consequently, early dermoscopic structures may not have been noticed in some cases.

In conclusion, our data seem to indicate that dermoscopy helps to better characterize the different forms of ACDRs. In general, SJS, NET and overlap SSJ/NET show black dots or necrotic areas, necrotic borders, erosion and epidermal detachment, while in the most common non-severe ACDRs, erythema, purpuric dots and vascular structures were seen. Dermoscopy also improves the clinical recognition of SCARDs, making it easier to detect structures not visible to the naked eye and allows the recognition of findings that could be unnoticed without this device. The relevance of our findings in clinical practice justifies additional related studies.

Conflict of interests: The authors state no conflicts of interest.

References

1. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):75-86.
2. Zaraa I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, Ben Osman A. Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7): 877–80.
3. Wolverton SE. Practice Gaps: Drug Reactions. *Dermatol Clin*. 2016 Jul;34(3):311-8.
4. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care*. 2016 Sep;43(3):393-400.
5. Teo YX, Walsh SA. Severe adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Feb;16(1):79-83.
6. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
7. Bigham C, Elsey A. Cutaneous drug reactions in intensive care. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2013 Jun;74(6): 340-6.
8. Zalaudek I, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Soyer HP, Argenziano G. The dermatologist’s stethoscope—traditional and new applications of dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2013 Apr 30;3(2): 67-71.
9. Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India*. 2013 Oct;69(4):375-83.

10. - Lallas A, Giacomel J, Argenziano G, García-García B, González-Fernández D, Zalaudek I, Vázquez-López F. Dermoscopy in general dermatology: practical tips for the clinician. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3): 514-26.
11. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol*. 2009 Jun;62(6):493-504.
12. Dimri D, Raina RS, Thapliyal S, Thawani V. Retrospective Analysis of Pattern of Cutaneous Adverse Drug Reactions in Tertiary Hospital of Pauri Garhwal. *J Clin Diagn Res*. 2016 May;10(5):FC01-6.
13. Tian XY, Liu B, Shi H, Zhao ZR, Zhou XP, Zhang T, Sun QN, Zuo YG. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22,866 Chinese inpatients: a prospective study. *Arch Dermatol Res*. 2015 Nov;307(9):829-34.
14. Chopra D, Sharma V, Kapoor R, Dwivedi S. An observational study of cutaneous adverse drug reactions in a teaching hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Dec;37(6):996-9.
15. Drago F, Cogorno L, Agnoletti AF, Ciccarese G, Parodi A. A retrospective study of cutaneous drug reactions in an outpatient population. *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):739-43.
16. Grando LR, Schmitt TAB, Marchiori Bakos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):758-62.
17. Patel TK, Thakkar SH, Sharma D. Cutaneous adverse drug reactions in Indian population: A systematic review. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Dec;5(Suppl 2): S76-86.
18. Nayak S, Acharjya B. Adverse Cutaneous Drug Reactions. *Indian J Dermatol*. 2008 Jan;53(1):2-8.
19. Nandha R, Gupta A, Hashmi A. Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital: A North Indian Perspective. *Int J Appl Basic Med Res*. 2011 Jan;1(1):50-53.
20. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
21. Liao PJ, Shih CP, Mao CT, Deng ST, Hsieh MC, Hsu KH. The cutaneous adverse drug reactions: risk factors, prognosis and economic impacts. *Int J Clin Pract*. 2013 Jun; 67(6): 576-84.
22. Chiriac AM, Demoly P. Drug Allergy Diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Aug;34(3):461-71.
23. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):107-14.

24. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149(5):1018-22.
25. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. *Arch Med Res*. 2006 Oct;37(7):899-902.
26. Zhong H, Zhou Z, Wang H, Niu J, Chen W, Song Z, Hao F. Prevalence of cutaneous adverse drug reactions In Southwest China: an 11-Year retrospective survey on in-patientes of a dermatology ward. *Dermatitis*. 2012 Mar-Apr;23(2):81-5.
27. Tuchinda P, Chularojanamontri L, Sukakul T, Thanomkitti K, Nitayavardhana S, Jongjarearnprasert K, Uthaitas P, Kulthanan K. Cutaneous adverse drug reactions in elderly: a retrospective analysis in Thailand. *Drugs Aging*. 2014 Nov;31(11):815-24.
28. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of acute cutaneous drug reactions in a Scandinavian university hospital. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(6):518-22.
29. Patel TK, Barvallya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol, Venereol Leprol*. 2013 May-Jun, 79(3), 389-398.
30. Wang F, Li Y, Mo Y, Shen C, Yang L, Zhang X. Cutaneous adverse drug reactions: An 8-year retrospective study on hospitalized patients in Southern China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 Jul-Aug;78(4):488-90.
31. Turk BC, Gunaydin A, Ertam I, Ozturk G. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Mar;32(1):41-5.
32. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C. Reações Adversas a Drogas. In: Belda Junior, W, Di Chiachio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2014. p.567-638.
33. Vázquez-López F, Fueyo A, Sánchez-Martin J, Pérez-Oliva N. Dermoscopy for the Screening of Common Urticaria and Urticaria Vasculitis. *Arch Dermatol*. 2008 Apr;144(4):568.
34. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol*. 2008 Aug;30(4):352-69.
35. Errichetti E, Pegolo E, Stinco G. Dermoscopy as an auxiliary tool in the early differential diagnosis of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and exanthematous (morbilliform) drug eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb;74(2):e29-31.
36. Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, Maucourt-Boulch

D, Bérard F, D'Incan M, Kardaun SH, Nicolas JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Nov;29(11):2199-205.

37. Vazquez-Lopez F, García-García B, Sanchez-Martin J, Argenziano G. Dermoscopic patterns of purpuric lesions. *Arch Dermatol.* 2010 Aug;146(8):938-9.

38. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev.* 2001 Sep;53(3):357-79.

39. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(8):561-72.

TABLES

Table 1. Frequency of dermoscopic structures in different presentations of ACDR.

Dermoscopic structures	SJS n. (%) 6 (8.7)	Overlap SJS/TEN n. (%) 3 (4.3)	TEN n. (%) 1 (1.4)	DRESS n. (%) 6 (8.7)	Exanthem n. (%) 33 (47.8)	Urticaria n. (%) 6 (8.7)	EM n. (%) 5 (7.2)	Purpura n. (%) 4 (5.8)	Photosensitized Eczematous reactions n. (%) 2 (2.9)	Erythroderma n. (%) 2 (2.9)	FDE n. (%) 1 (1.4)
Erythema	5 (83.3)	3 (100.0)	-	5 (83.3)	31 (93.9)	6 (100.0)	4 (80.0)	-	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Purpuric dots/ purpura	3 (50.0)	1 (33.3)	-	4 (66.7)	24 (72.7)	2 (33.3)	4 (80.0)	4 (100.0)	1 (50.0)	-	-
Black dots/necrotic areas	6 (100.0)	3 (100.0)	1 (100.0)	2 (33.3)	-	-	2 (40.0)	-	-	-	1 (100.0)
Scales	2 (33.3)	1 (33.3)	-	2 (33.3)	2 (6.1)	-	-	-	1 (50.0)	2 (100.0)	-
Epidermal Detachment	5 (83.3)	2 (66.7)	1 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Vascular structures	-	-	-	1 (16.7)	11 (33.3)	3 (50.0)	1 (20.0)	-	-	-	1 (100.0)
Necrotic borders	4 (66.7)	3 (100.0)	1 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-
Erosion	4 (66.7)	3 (100.0)	1 (100.0)	-	-	-	-	-	1 (50.0)	-	-

Table 2. Dermoscopic structures according severity of ACDR.

	Severe* n=16 (23.2%)	Non-severe n=53 (76.8%)	p value
Erythema	13 (81.2)	46 (86.8)	0.687
Purpuric dots	8 (50.0)	35 (66.0)	0.258
Black dots/necrotic areas	12 (75.0)	3 (5.7)	< 0.001
Scales	5 (31.2)	5 (9.4)	0.045
Epidermal Detachment	8 (50.0)	-	< 0.001
Vascular structures	1 (6.2)	16 (30.2)	0.094
Necrotic borders	8 (50.0)	-	< 0.001
Erosion	8 (50.0)	1 (1.9)	< 0.001

* TEN, SJS, overlap SJS/TEN, DRESS

FIGURES

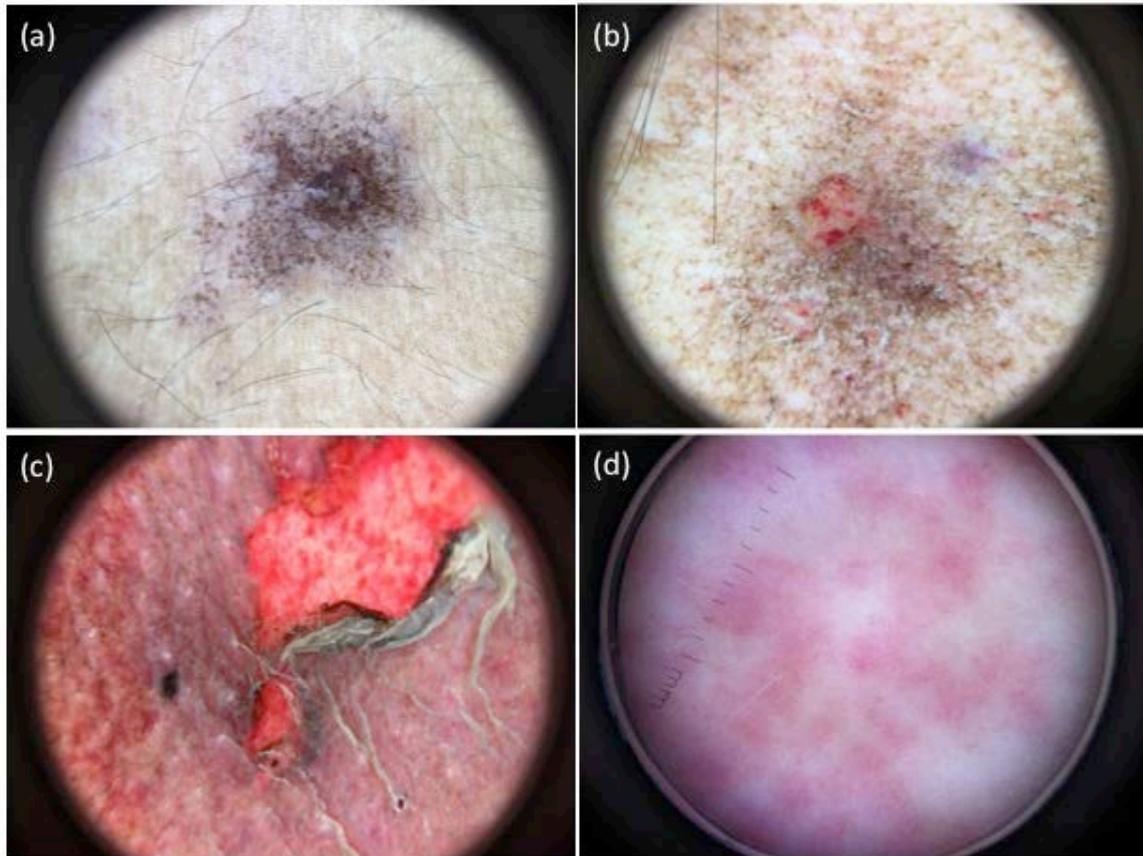


Figure 1. Dermoscopic image (10 x original magnification) of SCARDs: (a) black dots in SJS; (b) purpuric dots, erosion, black dots, necrotic borders in overlap SJS/TEN; (c) epidermal detachment in overlap SJS/TEN; (d) erythema and purpuric dots in DRESS.

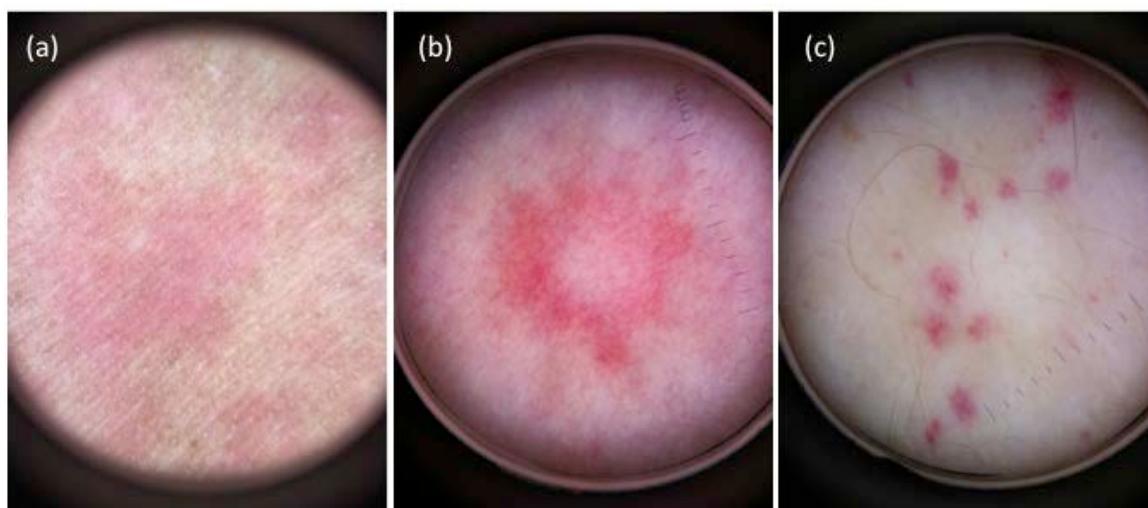


Figure 2. Dermoscopic image (10 x magnification) of non-severe ACDRs: (a) exanthem showing erythema; (b) urticaria showing erythema and vascular structures; (c) purpuric dots in purpura.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Farmacodermias em geral apresentam curso benigno, mas alguns casos podem apresentar evolução grave, até mesmo com risco de óbito. Já se sabe que alguns critérios clínicos indicam maior gravidade. Entretanto, alguns casos ainda são imprevisíveis.

A dermatoscopia é uma ferramenta já amplamente utilizada na avaliação dermatológica. É de fácil execução e permite visualizar estruturas que não são reconhecidas a olho nu, aumentando a acurácia do exame clínico. O nosso estudo sugere que esta ferramenta também tem papel importante na avaliação das farmacodermias, descrevendo os achados de diferentes apresentações de erupções cutâneas medicamentosas e demonstrando que estruturas como pontos pretos, bordas necróticas, erosão e destacamento epidérmico se correlacionam com formas graves. Considerando a importância destes achados para a prática clínica e para que se tenha um melhor conhecimento da dermatoscopia das farmacodermias é importante que se realizem mais estudos, avaliando um maior número de apresentações.

ANEXOS

Anexo 1

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA – HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ASPECTOS CLÍNICOS E DERMATOSCÓPICOS DAS FARMACODERMIAS

Introdução:

Este documento visa a informar o paciente a respeito do projeto de pesquisa para o qual está sendo convidado a participar, expondo suas principais características. Após as explicações verbais e a resposta a todas as dúvidas manifestadas, caso o paciente manifeste interesse em aceitar participar do estudo, deverá assinar o seu consentimento.

Você está sendo convidado a participar deste estudo, que irá avaliar as manifestações clínicas e dermatoscópicas das farmacodermias. Farmacodermias são reações medicamentosas, que comumente se apresentam como uma erupção cutânea autolimitada, se resolvendo após a suspensão do medicamento. Alguns casos podem ter apresentação grave e manifestações sistêmicas associadas. É importante identificar fatores que tenham correlação com a gravidade da farmacodermia. Será realizado dermatoscopia, exame que se permite identificar estruturas da pele não visíveis a olho nu. Não encontramos nenhum trabalho que utilize dermatoscopia na avaliação de reação cutânea medicamentosa. Os resultados desta pesquisa não lhe trarão nenhum benefício ou risco. Este conhecimento possivelmente beneficiará outros pacientes identificando marcadores precoces que possam predizer a evolução da reação medicamentosa.

Características Principais:

Esta pesquisa visa a estudar as alterações dermatoscópicas em pacientes com farmacodermia.

Os pacientes voluntários que aceitarem participar do estudo cumprirão os seguintes procedimentos que serão realizados, abaixo relacionados:

- Exame clínico das lesões de pele
- Realização, captura e armazenamento de fotografias da lesão clínica e das imagens de dermatoscopia através de dermatoscópio digital (Fotofinder). Para coleta das imagens, o aparelho toca suavemente a pele do paciente com uma gota de álcool-gel. Não há dor ou desconforto gerado por este procedimento, apenas em lesões em ferida (ulceradas) pequena ardência transitória derivada do álcool gel pode ocorrer por poucos minutos.
- Coleta de dados clínicos do paciente referentes ao exame clínico e à lesão em avaliação.

Informações Adicionais:

- O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo no seu atendimento.
- As informações obtidas no estudo são confidenciais no sentido de preservar a identidade dos pacientes.

- Não haverá qualquer gasto financeiro para os pacientes integrantes do estudo
- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.
- O procedimento para realização da avaliação dermatoscópica não é invasivo, conseqüentemente não acarreta nenhum desconforto importante ao paciente.

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão. Também autorizo o registro fotográfico de minhas lesões, desde que não permita minha identificação.

_____ Data: _____
Assinatura do paciente

_____ Data: _____
Nome do pesquisador

_____ Data: _____
Assinatura do pesquisador

Pesquisadores:

Dra. Gabriela Rossi (Fone: 9936 9390), Dr. Renato Marchiori Bakos.

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Anexo 2 – Ficha de Dados do Paciente

Aspectos Clínicos e Dermatoscópicos das Farmacodermias

1. Dados de Identificação

Paciente nº:

1.1 Iniciais do paciente: _____

1.2 Prontuário:

1.3 Sexo: () 1. Feminino () 2. Masculino

1.4 Idade: _____

1.5 Fototipo: () 1 – I () 2 – II () 3- III () 4- IV () 5-V () 6- VI

1.6 Procedência: _____

2. Dados de História Clínica

2.1 Classe do medicamento utilizado: () Anticonvulsivante () Antimicrobiano ()

Antidepressivo () Anti-hipertensivo () Imunossupressor () Outro

2.2 Regime do atendimento: () Hospitalizado () Ambulatorial

2.3 Manifestações sistêmicas () 1. Sim () 2. Não

2.3.1 Qual: () febre () adenomegalias () Eosinofilia () Elevação de aminotransferases

() Piora de função renal

2.4 Comorbidades: () Transplante de órgãos () Doença cardiovascular () Neoplasias ()

HIV () Doenças reumatológicas

3. Dados da farmacodermia

3.1 Localização () 1. Face (especificar: _____) () 2. Região cervical ()

3.2 Tronco () 4. Membro superior () 5. Membro inferior

3.2 Extensão: percentual da superfície corporal _____

3.3 Sinais e sintomas associados: () 1. Sim () 2. Não

3.3.1 Qual:

3.3.1.1 Dor: () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.2 Prurido () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.3 Queimação () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.4 Destacamento cutâneo () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.5 Eritema () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.6 Bolhas: () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.7 Vesículas: () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.8 Edema: Face: () 1. Sim () 2. Não Palmas () 1. Sim () 2. Não

3.3.1.9 Descamação cutânea: () 1. Sim () 2. Não

3.3.2.0 Pústulas: () 1. Sim () 2. Não

3.3.2.1 Lesões mucosas: () 1. Sim () 2. Não

3.4 Tempo após exposição ao fármaco, em dias: _____

4. Dados da análise dermatoscópica

4.1. Vasos lineares () 1. Sim () 2. Não

4.2. Vasos arboriformes () 1. Sim () 2. Não

4.3. Vasos em ponto () 1. Sim () 2. Não

- 4.4 Vasos em glomérulo () 1. Sim () 2. Não
- 4.5 Vasos em vírgula () 1. Sim () 2. Não
- 4.6 Vasos em grampo () 1. Sim () 2. Não
- 4.7 Vasos polimórficos () 1. Sim () 2. Não
- 4.8. Áreas sem estrutura () 1. Sim () 2. Não
- 4.9. Eritema () 1. Sim () 2. Não
- 5.0. Ulceração () 1. Sim () 2. Não
- 5.1. Estruturas pigmentadas () 1.Sim () 2.Não
- 5.2 Pontos purpúricos () 1. Sim () 2. Não
- 5.3 Glóbulos purpúricos () 1. Sim ()

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

