



INVESTIGAÇÃO

Fármacos causadores de reações cutâneas induzidas por medicamentos na China central: análise de 608 casos^{☆,☆☆}

Jun Zhao ^{a,b}, Lei Hu ^c, Lihua Zhang ^{d,e}, Maosong Zhou ^f, Lichen Gao ^g
e Lin Cheng ^{d,h,i,j,*}

^a Escola de Oftalmologia e Optometria, Universidade de Shenzhen, Shenzhen, China

^b Hospital Oftalmológico de Shenzhen, Universidade de Jinan, Instituto Oftalmológico de Shenzhen, Shenzhen, China

^c Departamento de Farmácia, Hospital Popular da Universidade de Pequim, Pequim, China

^d Departamento de Farmacologia Clínica, Hospital Xiangya, Universidade do Centro-Sul, Changsha, China

^e Instituto de Farmacologia Clínica, Laboratório Central de Farmacogenética de Hunan, Universidade do Centro-Sul, Changsha, China

^f Departamento de Dermatologia, Oitavo Hospital Popular de Changsha, Changsha, China

^g Departamento de Oncologia, Instituto do Câncer, Hospital Central de Changsha, Changsha, China

^h Laboratório Estadual Central de Oftalmologia, Centro Oftalmológico de Zhongshan, Universidade Sun Yat-sen, Guangzhou, China

ⁱ Instituto de Pesquisa em Ciências Visuais de Shenzhen, Shenzhen, China

^j Escola de Oftalmologia e Optometria, Hospital Oftalmológico, Universidade Médica de Wenzhou, Wenzhou, China

Recebido em 21 de maio de 2018; aceito em 7 de janeiro de 2019

Disponível na Internet em 14 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Erupções
medicamentosas;
Farmacovigilância;
Hipersensibilidade a
medicamentos;
Reações cutâneas
adversas graves
induzidas por
medicamentos;
Reações cutâneas
adversas induzidas
por medicamentos

Resumo

Fundamentos: Os relatos sobre os fármacos causadores de reações cutâneas adversas na China são indefinidos; diferentes regiões relataram que o espectro de medicamentos difere substancialmente em diferentes condições clínicas.

Objetivo: Investigar os fármacos que causaram reações cutâneas.

Métodos: Os relatos de reações adversas a medicamentos da região central da China foram coletados e divididos em dois grupos: reações cutâneas adversas e reações cutâneas adversas graves. Os casos foram revisados retrospectivamente para identificar os fármacos responsáveis.

Resultados: A proporção entre homens e mulheres foi igual tanto para reações cutâneas adversas quanto reações cutâneas adversas graves. Nas reações cutâneas adversas (n = 482), a maior incidência foi observada na faixa entre 51-60 anos e os três principais medicamentos causadores foram antibióticos (48%), medicamentos tradicionais chineses (16%) e alopurinol (9%). Nas reações cutâneas adversas graves (n = 126), a maior incidência foi observada na faixa entre 41–50 anos e os três principais medicamentos causadores foram sedativos-hipnóticos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.01.007>

[☆] Como citar este artigo: Zhao J, Hu L, Zhang L, Zhou M, Gao L, Cheng L. Causative drugs for drug-induced cutaneous reactions in central China: a 608 case analysis. An Bras Dermatol. 2019;94:664–70.

^{☆☆} Estudo realizado na Universidade Centro-Sul, Changsha, China; Universidade Médica de Wenzhou, Wenzhou, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: kjade.cheng@gmail.com (L. Cheng).

e antiepilépticos (39%), antibióticos (22%) e alopurinol (15%). A carbamazepina foi o fármaco mais frequentemente usado de forma isolada (16/18) em sedativos-hipnóticos e antiepilépticos. Dentre os antibióticos, os β -lactâmicos foram o que mais induziram reações cutâneas adversas e reações cutâneas adversas graves.

Limitações do estudo: O pequeno tamanho da amostra, o desenho retrospectivo, a coleta de reações cutâneas adversas e reações cutâneas adversas graves em diferentes intervalos de tempo e locais e a exclusão de pacientes que tomavam mais de cinco medicamentos são limitações do estudo.

Conclusões: O sexo dos pacientes não afetou a incidência de reações cutâneas adversas e reações cutâneas adversas graves. Os três principais medicamentos que induziram reações cutâneas adversas foram antibióticos, medicamentos tradicionais chineses e alopurinol, enquanto aqueles que induziram reações cutâneas adversas graves foram sedativos-hipnóticos e antiepilépticos, antibióticos e alopurinol. A carbamazepina foi o fármaco usado isoladamente que mais frequentemente induziu reações cutâneas adversas graves. Dentre os antibióticos, os β -lactâmicos foram o que mais induziram reações cutâneas adversas e reações cutâneas adversas graves.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A erupção por medicamentos é uma reação cutânea simétrica que pode ser observada durante os tratamentos. É conhecida como reação cutânea adversa (RCA) induzida por medicamentos, farmacodermia ou dermatite medicamentosa. Essa condição é geralmente de pequena gravidade e pode desaparecer após a interrupção do uso do medicamento causador; no entanto, alguns casos graves podem ser fatais. Segundo relatos, a erupção por medicamentos afetou mais de 7% da população em geral; estima-se que 7.000 mortes foram causadas por RCA.^{1,2} A incidência de RCA graves (RCAG) é geralmente muito baixa. Por exemplo, são observados cerca de 5,76 casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET) em cada um milhão de pessoas por ano.³⁻⁵ Quando tais reações são observadas, a literatura indica que a mortalidade total pode ser de 30%,⁶ 38%⁷ ou 32%,⁸.

Os principais fármacos que induzem erupção medicamentosa grave são antibióticos, antiepilépticos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e alopurinol. Os dados da literatura indicam que os principais medicamentos causadores foram os antibióticos (NET, 40%; SSJ, 40%) e analgésicos (NET, 23%; SSJ, 33%); entre os antibióticos, sulfas e β -lactâmicos foram os principais agentes causadores de RCA.^{9,10} O espectro de fármacos que induzem RCA varia substancialmente em diferentes condições clínicas. A identificação dos medicamentos causadores não só permite a interrupção precoce do processo, mas também melhora o prognóstico. Considerando-se que os dados epidemiológicos sobre RCA são limitados na China, os autores analisaram pacientes hospitalizados com erupção medicamentosa na China central para identificar os principais medicamentos que causam RCA na população chinesa.

Métodos

Pacientes

Este foi um estudo retrospectivo observacional que incluiu 482 pacientes com RCA admitidos no Hospital N°. 1 de

Wuhan de 2010 e 2011 e 126 pacientes com RCAG internados no Hospital Xiangya de 2009 a 2014 (tabela 1). As informações gerais dos pacientes, os medicamentos causadores, manifestações clínicas e os desfechos foram analisados. O diagnóstico de erupção medicamentosa foi feito com base na história de uso de medicação do paciente, manifestações clínicas e período de latência, descartaram-se outras doenças infecciosas e erupções cutâneas semelhantes. Observou-se redução ou eliminação completa das erupções após a interrupção do fármaco causador. A erupção medicamentosa manifestou-se de maneira típica e simétrica, com coloração vermelha brilhante e prurido. Se os pacientes tomassem vários medicamentos, a determinação do fármaco causador era mais difícil. Nesses casos, o medicamento suspeito foi determinado pelos médicos assistentes. O estudo incluiu apenas casos nos quais os fármacos causadores foram identificados de forma conclusiva em pacientes que não usassem mais do que cinco medicamentos. Casos de RCA com medicamentos apenas prováveis ou desconhecidos foram excluídos.

Classificação das manifestações clínicas

No presente estudo, as erupções foram divididas em duas categorias: 1) RCA: erupção fixa medicamentosa, erupção urticariforme, erupção morbiliforme-escarlatiniforme, erupção medicamentosa eczematosa, erupção medicamentosa púrpura-símile, eritema multiforme, erupção medicamentosa acneiforme, erupção medicamentosa por fotossensibilidade etc.; 2) RCAG: eritema multiforme grave ou SSJ, erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), epidermólise bolhosa, NET, eritrodermia e pustulose exantemática.^{9,11} A figura 1 apresenta um paciente com NET.

Classificação dos medicamentos

Os fármacos que mais induziram erupção medicamentosa foram divididos nas seguintes categorias: (1) antibióticos; (2) analgésicos-antipiréticos, tais como aspirina e

Tabela 1 Dados dos pacientes de três unidades diferentes

Hospital ou unidade	Tempo (anos)	Casos	Tipo de paciente
Hospital Wuhan No. 1	2010–2011	482	Pacientes com erupção medicamentosa ^{a,b}
Hospital Xiangya	2009–2014	126	Pacientes com erupção medicamentosa grave ^{a,b}

^a Fármacos desconhecidos que induziram erupção medicamentosa foram descartados.

^b Pacientes que usavam ≤ 5 medicamentos foram analisados.



Figura 1 Manifestações dermatológicas de um paciente com necrólise epidérmica tóxica. Mais de 30% da área total da superfície corporal foi acometida. A descamação mucocutânea foi observada na boca, nos olhos e na área anogenital. Observou-se descolamento epidérmico no pescoço, região dorsal e extremidades.

paracetamol, entre outros; (3) hipnóticos sedativos e drogas antiepilépticas, como fenobarbital, fenitoína sódica, carbamazepina etc.; (4) soros e vacinas, tais como antitoxina tetânica, vacina antirrábica, soro antiofídico etc.; (5) agentes biológicos. Além disso, o medicamento anti-hiperuricemia alopurinol, medicamentos antitireoidianos e fenotiazínicos também foram incluídos.

Análise estatística

Todas as variáveis numéricas deste artigo foram apresentadas como média \pm erro padrão da média (EPM). O teste *t* de Student foi aplicado nas variáveis numéricas de amostras independentes. Nas variáveis categóricas (dados de grupos enumerados), usou-se o teste de qui-quadrado. O software SPSS v. 13.0 (SPSS, Inc. – Chicago, IL, EUA) foi usado para a análise dos dados. Valores-*p* < 0,05 foram considerados significativos.

Resultados

482 casos de RCA

Entre os 482 casos de RCA no Hospital Wuhan n° 1, a diferença entre o número de pacientes do sexo masculino e feminino não foi estatisticamente significativa (49%, 238/482 vs. 51%, 244/482; *p* > 0,05). A distribuição etária entre homens e mulheres não foi estatisticamente

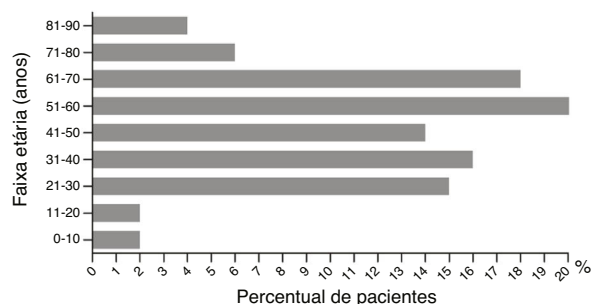


Figura 2 Distribuição etária das reações cutâneas adversas. O gráfico ilustra a distribuição dos pacientes em diferentes faixas etárias (anos).

diferente ($48,71 \pm 1,90$ vs. $46,24 \pm 1,26$ anos; *p* > 0,05). A maior incidência de RCA foi observada na faixa entre 51 e 60 anos; as faixas etárias entre 71 e 80, 81 e 90, 0 e 10 e 11 e 20 anos apresentaram a menor incidência (fig. 2). Os pacientes foram divididos em dois grupos: “medicamento único” e “medicamentos combinados”. Os fármacos causadores foram então subdivididos em subcategorias (tabela 2). No grupo medicamento único, os mais frequentes foram antibióticos (48%, 201/420), seguidos por medicamentos tradicionais chineses (16%, 66/420) e alopurinol (9%, 38/420). Esses foram seguidos por AINEs, drogas antiepilépticas hipnóticas sedativas, nitroimidazol, anti-hipertensivos e agentes modificadores de lipídios, soros e vacinas, medicamentos para o sistema digestivo, agentes

Tabela 2 Categorias de fármacos causadores em 482 casos de reações adversas cutâneas

Grupo	Ranking	Fármacos causadores	Códigos ATC	Casos	% vs. subtotal	% vs. total
Uso de medicamento único	1	Antibióticos	A07AA, C05AB, D01AA, D06A, D06AX, G01AA, J02AA, J04AB, R02AB, R02AB	201	48%	
	2	Ervas e medicamentos tradicionais chineses	/	66	16%	
	3	Alopurinol	M04AA01	38	9%	
	4	AINEs	M01A, M01AX, S01BC	30	7%	
	5	Sedativos-hipnóticos e antiepilépticos	N05C e N03	20	5%	
	6	Nitroimidazol	P01AB, P01CA	12	3%	
	7	Anti-hipertensivos e agentes modificadores de lipídios	C02 e C10	12	3%	
	8	Soro e vacina	G03GA03, J06AA03, J06AA06 e J07	9	2%	
	9	Medicamentos para o sistema digestivo	A09	5	1%	
	10	Agentes biológicos	B05A, L03AB, L03AC, L04AB etc.	3	1%	
	11	Antifúngicos	D01	3	1%	
	12	Preparações antitireoidianas	H03B	3	1%	
	13	Antivirais	S01AD	1	0%	
	14	Outros ^a	/	17	4%	
		Subtotal		420		87%
Uso de medicamentos combinados	1	Antibióticos + antibióticos	S01AA30	21	34%	
	2	Antibióticos + outros	S01AA20	17	27%	
	3	Antibióticos + Nitroimidazol	/	8	13%	
	4	Ervas + ervas	/	3	5%	
	5	Antiepilépticos + antiepilépticos	/	2	3%	
	6	Nitroimidazol + nitroimidazol	/	1	2%	
	7	Outros ^b	/	10	16%	
		Subtotal		62		13%
Total				482		

O sistema de codificação do Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) divide os medicamentos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam, ou com suas características terapêuticas e químicas.

^a Fármacos contra hiperplasia prostática, pesticidas e manga, entre outros.

^b Soros, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), medicamentos antitumorais, ervas etc.

biológicos, antifúngicos, antitireoidianos e antivirais. Outros agentes incluíram fármacos contra hiperplasia prostática, pesticidas e manga, entre outros. No grupo medicamentos combinados, a combinação mais comum foi a de antibióticos com outros fármacos. Nesse grupo, 34% (21/62) dos participantes associação de antibióticos. Antibióticos combinados com outros fármacos, como soros, analgésicos antipiréticos, anticoagulantes, antivirais e medicamentos tradicionais chineses, foram observados em 27% (17/62) dos pacientes desse grupo. A terceira principal combinação foi a de antibióticos com nitroimidazol, representando 13% (8/62), seguida pela combinação de dois medicamentos tradicionais chineses, combinação de dois medicamentos antiepilépticos e combinação de dois nitroimidazólicos.

Entre esses antibióticos (tabela 3), os β -lactâmicos foram os mais frequentemente usados (46%, 92/201), seguidos

Tabela 3 Categorias de fármacos causadores em 482 casos de reações adversas cutâneas graves

Fármaco	Códigos ATC	Casos	%
β -lactâmicos	J01C, J01CR, J01D	92	46%
Furanona	D08AF, J01XE, P01CC	44	22%
Lincomicina	J01FF02	24	12%
Quinolona	J01M, J01MA, J01MB	24	12%
	S01AE		
Macrolídeos	J01FA	8	4%
Sulfonamidas	A07AB, C03BA, C03CA, D06BA, G01AE, S01AB	7	3%
Outras	/	2	1%
Total		201	100%

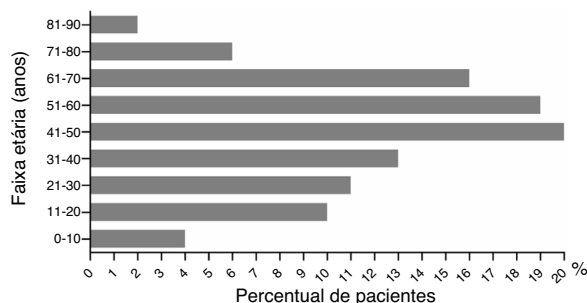


Figura 3 Distribuição etária das reações cutâneas adversas graves.

pelos furanonas (22%, 44/201), lincomicina (12%, 24/201), quinolona (12%, 24/201), macrolídeos (4%) e sulfonamidas (3%). Entre os β -lactâmicos, a amoxicilina foi a mais usada (43%, 40/92). Entre as furanonas, a mais comum foi o nifuratel (95%, 42/44).

O sistema de codificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) divide os medicamentos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema nos quais atuam, ou com base em suas características terapêuticas e químicas.

126 casos de RCAG

Entre os 126 casos de RCAG no Hospital Xiangya, 43,50% (385/885) dos pacientes usavam mais de cinco drogas. Os pacientes que tomavam mais de cinco drogas foram excluídos, uma vez que era excessivamente complicado determinar os medicamentos culpados e/ou fazer a análise estatística.

A razão entre homens e mulheres foi de 1 (43%, 54/126) para 1,33 (57%, 72/126; $p > 0,05$). A média de idade dos pacientes do sexo masculino foi de $48,70 \pm 2,65$ vs. $43,79 \pm 2,30$ anos entre as pacientes do sexo feminino ($p > 0,05$). A idade variou de 2 a 86 anos. Pacientes com idade inferior a 10 anos e aqueles entre 71 a 90 anos apresentaram as menores taxas de incidência: cinco (4%, 5/126) e dez casos (8%, 10/126), respectivamente (fig. 3). A maior incidência foi observada na faixa entre 41 a 50 anos, com proporção de 16% (20/126). A tabela 4 apresenta os tipos dermatológicos de RCAG. O eritema multiforme grave foi o tipo mais comum de RCAG, representou 38% (48/126). O segundo tipo mais comum foi a pustulose exantemática, representou 26% (33/126). NET foi um tipo raro, representou 2% (3/126).

No grupo de medicamentos únicos, os mais comuns foram os sedativos-hipnóticos e antiepiléticos, representaram 39% (18/46; tabela 5). Antibióticos (22%, 10/46) e alopurinol

(15%, 7/46) foram a segunda e terceira categorias que mais frequentemente induziram RCAG. Eles foram seguidos por medicamentos tradicionais chineses ou a combinação desses com medicamentos ocidentais, nitroimidazol, dapsona, soro e vacina e medicamentos para o sistema digestivo. Outros agentes (como frutas, verduras e pílulas dietéticas) não foram incluídos no grupo de medicamentos isolados, uma vez que não induziram RCAG. Entre os sedativos-hipnóticos e antiepiléticos, a carbamazepina foi o medicamento único mais usado (89%, 16/18). Entre os antibióticos, os β -lactâmicos foram os que mais induziram RCAG.

No grupo medicamentos combinados, considerando-se que os fármacos foram combinados aleatoriamente, este estudo analisou apenas a frequência de combinações duplas, triplas, quádruplas e quádruplas (tabela 5). A combinação dupla foi observada em 43% (34/80); a combinação tripla foi responsável por 29% (23/80); a quádrupla, por 18% (14/80) e a quádrupla, por 11% (9/80). A combinação de fármacos foi mais complexa entre os casos de RCAG do que RCA; por exemplo, alguns pacientes tinham antibióticos combinados com antivirais, soros ou medicamentos tradicionais chineses.

Discussão

Neste estudo, foram avaliados 608 casos de erupção medicamentosa em uma amostra de pacientes da China central. A análise de 482 casos de RCA sugere que homens e mulheres tinham chances iguais de desenvolver RCA, cuja incidência foi maior na faixa entre 51 e 60 anos. Os principais medicamentos suspeitos pertenceram às seguintes categorias: 1) antibióticos: os β -lactâmicos foram os antibióticos mais usados; 2) medicamentos tradicionais chineses ou combinação entre esses e medicamentos ocidentais; 3) alopurinol; 4) AINEs; 5) fármacos antiepiléticos hipnóticos sedativos; 6) nitroimidazol; 7) anti-hipertensivos e agentes modificadores de lipídeos; 8) soro e vacina; 9) medicamentos para o sistema digestivo; 10) agentes biológicos. Neste estudo, as três principais categorias de medicamentos indutores de RCA foram os antibióticos, os medicamentos tradicionais chineses e o alopurinol. β -lactâmicos, furanonas e clindamicina foram os três principais subgrupos de antibióticos que induziram RCA. Consistente com relatos anteriores, os β -lactâmicos foram os antibióticos que mais comumente induziram erupção medicamentosa.¹²⁻¹⁵ Amplamente usados na China, os medicamentos tradicionais chineses (inclusive ervas, medicamentos de patente chinesa, a combinação de medicamentos tradicionais chineses e medicamentos ocidentais e injeções de medicamentos

Tabela 4 Tipos dermatológicos de 126 casos de reações cutâneas adversas graves

Tipos de RCAG	Masculino	Feminino	Total	%
Eritema multiforme	23	25	48	38%
Pustulose exantemática	14	19	33	26%
Síndrome de Stevens-Johnsons	0	4	4	3%
Necrólise epidérmica tóxica	2	1	3	2%
Eritrodermia	2	0	2	2%
Outra erupção medicamentosa grave	13	23	36	29%
Total	54	72	126	100%

Tabela 5 Categorias de fármacos causadores em 126 casos de reações cutâneas adversas graves

Grupos	Ranking	Fármacos causadores	Códigos ATC	Casos	% vs. subtotal	% vs. total
Uso de medicamento único	1	Sedativos-hipnóticos e antiepilépticos	N05C e N03	18	39%	
	2	Antibióticos	A07AA, C05AB, D01AA, D06A, D06AX, G01AA, J02AA, J04AB, R02AB, R02AB	10	22%	
	3	Alopurinol	M04AA01	7	15%	
	4	Ervas e medicamentos tradicionais chineses	/	5	11%	
	5	Nitroimidazol	P01AB, P01CA	2	4%	
	6	Dapsona	J04BA02, D10AX05	2	4%	
	7	Soro e vacina	G03GA03, J06AA03, J06AA06 e J07	1	2%	
	8	Medicamentos para o sistema digestivo	A09	1	2%	
		Subtotal		46		37%
Uso de medicamentos combinados	1	Dois fármacos combinados	/	34	43%	
	2	Três fármacos combinados	/	23	29%	
	3	Quatro fármacos combinados	/	14	18%	
	4	Cinco fármacos combinados	/	9	11%	
			Subtotal		80	
Total				126		

chineses) foram o segundo principal causador de RCA na China central. Devido ao uso indevido de medicamentos tradicionais chineses, problemas farmacêuticos, ingredientes específicos, componentes complexos da medicina chinesa ou talvez interação com outros fármacos, o achado de erupção medicamentosa induzida pela medicina chinesa é comum. Se os ingredientes dos medicamentos tradicionais chineses não estiverem claramente listados, a combinação desses com outros medicamentos deve ser mais cuidadosa, especialmente quando os pacientes apresentam histórico de alergia e uso de múltiplos fármacos. A furanona não é uma causa comum de erupção medicamentosa, mas ficou em segundo lugar entre os antibióticos que induziram RAC. Esse achado pode estar relacionado ao supositório vaginal nifuratel, amplamente usado na cidade de Wuhan. Isso sugere que Wuhan deve prestar uma atenção especial aos β -lactâmicos (como a amoxicilina e o medicamento supositório ginecológico nifuratel), devido ao alto índice de reações adversas, e considerar a mudança para outro fornecedor.

Foram observados 126 casos de RCAG, mais comuns na faixa entre 40 e 70 anos. RCAG foi mais frequentemente observada em mulheres, mas essa diferença não apresentou significância estatística. Os três principais medicamentos que induziram RCAG foram sedativos-hipnóticos e antiepilépticos, antibióticos e alopurinol. Entre os sedativos-hipnóticos e antiepilépticos, a carbamazepina foi o fármaco mais frequentemente usado e o medicamento único que mais frequentemente induziu RCAG. Dentre os antibióticos, os β -lactâmicos foram os que mais induziram RCAG. O alopurinol foi o terceiro fármaco que mais induziu RCAG, o que é consistente com relatos anteriores que indicam que esse achado é frequente.¹⁶⁻¹⁹

Entretanto, verificou-se que a maioria dos pacientes que apresentavam RCAG usava uma combinação de fármacos e tinham um histórico de medicação complexo, tomavam três, quatro ou cinco medicamentos. Em comparação com o grupo "uso combinado de fármacos" nas RCA, os pacientes com RCAG tinham mais combinações de medicamentos e mais tipos de RCAG. Independentemente do tipo da doença primária, os pacientes com RCAG geralmente usam mais medicamentos, o que aumenta bastante a incidência dessa complicação. Para diminuir a incidência de RCAG é importante evitar a interação entre diferentes medicamentos.

Apesar dos resultados, este estudo apresenta algumas limitações. O pequeno tamanho da amostra é um deles. Nosso estudo analisou apenas os pacientes com RCAG que usaram no máximo cinco medicamentos, pois se acredita que esses casos sejam muito complexos para se determinarem os medicamentos culpados ou fazer análises estatísticas. Desse modo, alguns dados significativos desses casos graves foram eliminados, nos quais o histórico de medicação é complicado. Essa estimativa pode ter sub-representado as RCAG no Hospital Xiangya.

Conclusões

Na região central da China, o sexo do paciente não afetou a incidência de RCA e RCAG. A maior incidência de RCA foi observada na faixa entre 51-60 anos. Os três principais medicamentos que induziram as RCA foram os antibióticos, os medicamentos tradicionais chineses e o alopurinol. Entre os antibióticos, β -lactâmicos, nitrofuranos e lincomicina foram as três principais categorias que induziram RCA. No

entanto, RCAG são comumente vistas na faixa entre 41 a 50 anos. Os três principais medicamentos que induziram RCAG foram sedativos-hipnóticos e anti-epiléticos, antibióticos e alopurinol. Entre os sedativos-hipnóticos e anti-epiléticos, a carbamazepina foi o fármaco mais frequentemente usado e o medicamento único que mais frequentemente induziu RCAG. Dentre os antibióticos, os β -lactâmicos foram o que mais induziram RCAG. Apesar dos resultados, este estudo apresenta algumas limitações: o pequeno tamanho da amostra, o desenho retrospectivo, a coleta de RCA e RCAG em diferentes intervalos de tempo e locais e a exclusão de pacientes que tomavam mais de cinco medicamentos.

Suporte financeiro

Doações da National Science Foundation of China (N^o. 81603200).

Contribuição dos autores

Jun Zhao: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Lei Hu: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Lihua Zhang: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Maosong Zhou: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Lichen Gao: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Lin Cheng: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Agradecimentos

Ao Dr. Ji Li, do Departamento de Dermatologia, Hospital Xiangya, Universidade do Sul Central, Dr. Liming Tian, do Hospital Wuhan N^o. 1, Universidade de Ciência e Tecnologia

de Huazhong, e Prof. Hong-Hao, Zhou do Departamento de Clínica Farmacológica, Hospital Xiangya, Universidade Central do Sul, por sua ajuda na coleta de casos clínicos.

Referências

- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309–16.
- Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014;22:83–94.
- Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol*. 2017;137:1240–7.
- Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1387–97.
- Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:1–17.
- Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:475–93.
- Weinand C, Xu W, Perbix W, Lefering R, Maegele M, Rathert M, et al. 27 years of a single burn centre experience with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: analysis of mortality risk for causative agents. *Burns*. 2013;39:1449–55.
- Zajicek R, Pintar D, Broz L, Suca H, Königova R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome at the Prague Burn Centre 1998-2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:639–43.
- Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Select*. 2017;1:96–108.
- Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, Ji C, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res*. 2018;2018:4320195.
- Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol*. 2005;23:171–81.
- Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:80–7.
- Shaw BG, Masic I, Gorgi N, Kalfayan N, Gilbert EM, Barr VO, et al. Appropriateness of β -lactam allergy record updates after an allergy service consult. *J Pharm Pract*. 2018 [Epub ahead of print].
- Vardakas KZ, Kalimeris GD, Triarides NA, Falagas ME. An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:499–508.
- Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:72–81, e1.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:25–32.
- Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor. Malaysia. *Int J Dermatol*. 2010;49:834–41.
- Cheng L, Xiong Y, Qin CZ, Zhang W, Chen XP, Li J, et al. HLA-B*58:01 is strongly associated with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Han Chinese patients: a multi-centre retrospective case-control clinical study. *Br J Dermatol*. 2015;173:555–8.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nature reviews. Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:235–42.