

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Marcelo Bueno de Camargo

ANTIBIÓTICOS E REAÇÃO MEDICAMENTOSA COM EOSINOFILIA E
SINTOMA SISTÊMICO: ANÁLISE DOS REGISTROS BRASILEIROS DE
FARMACOVIGILÂNCIA

Sorocaba/SP

2024

Marcelo Bueno de Camargo

**ANTIBIÓTICOS E REAÇÃO MEDICAMENTOSA COM EOSINOFILIA E
SINTOMA SISTÊMICO: ANÁLISE DOS REGISTROS BRASILEIROS DE
FARMACOVIGILÂNCIA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia
Bergamaschi

Sorocaba/SP

2024

Ficha Catalográfica

Camargo, Marcelo Bueno de
C179a Antibióticos e reação medicamentosa com eosinofilia e sintoma
sistêmico : análise dos registros brasileiros de farmacovigilância /
Marcelo Bueno de Camargo. – 2024.
75 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cassia Bergamaschi Motta
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2024.

1. Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos. 2.
Medicamentos – Efeitos colaterais. 3. Antibióticos. 4.
Farmacovigilância - Brasil. I. Motta, Cristiane de Cassia
Bergamaschi, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Marcelo Bueno de Camargo

**ANTIBIÓTICOS E REAÇÃO MEDICAMENTOSA COM EOSINOFILIA E
SINTOMA SISTÊMICO: ANÁLISE DOS REGISTROS BRASILEIROS DE
FARMACOVIGILÂNCIA**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre no
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 05/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br CRISTIANE DE CÁSSIA BERGAMASCHI MOTTA
Data: 02/04/2024 15:08:47-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi (Orientadora)

Universidade de Sorocaba

Documento assinado digitalmente
gov.br FERNANDA LACERDA DA SILVA MACHADO
Data: 14/03/2024 07:57:10-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Fernanda Lacerda da Silva Machado

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Documento assinado digitalmente
gov.br CARLOS CEZAR FLORES VIDOTTI
Data: 15/03/2024 08:56:59-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti

Ministério da Saúde

Dedico este trabalho com todo carinho para meus pais, cujo apoio tem sido o alicerce dos meus sonhos. À minha querida esposa, Etiene, cuja crença constante nos meus objetivos e apoio incondicional têm sido inestimáveis. À minha filha, Marcella, com muitas vibrações positivas por mim são um constante incentivo, tornando-se minha maior fonte de inspiração. E às minhas irmãs, sobrinhas e cunhado, cujo apoio contínuo e torcida sincera têm sido um verdadeiro sustento. O amor que sinto por todos vocês é imenso.

AGRADECIMENTOS

Consegui realizar meus sonhos graças ao privilégio de contar com pessoas maravilhosas que acreditam em mim e me apoiam.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus pais, esposa, filha, irmãs e sobrinhas, por terem me apoiado em minhas decisões e me impulsionado a conquistar meus objetivos e projeto de vida.

Também desejo manifestar minha sincera apreciação aos meus familiares e amigos, que sempre estiveram ao meu lado, confortando-me com palavras positivas e motivadora.

Quero ressaltar, em particular, meu profundo agradecimento ao meu amigo Fábio Moraes, que sempre me motivou a iniciar essa jornada no mestrado. Ele é um amigo valioso na nossa família.

Estou repleto de gratidão pelo corpo docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso), que com generosidade e carinho contribui significativamente para meu crescimento e desenvolvimento, através dos conhecimentos aplicado aqui.

Gostaria de expressar minha sincera gratidão à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade concedida por meio da Taxa Prosuc-Capes/Uniso. Esta bolsa não só me permitiu iniciar este trabalho, mas também realizou um sonho que há muito tempo almejava, obter esse tão desejado título.

Sou imensamente grato pelo apoio e confiança depositados em mim. Gostaria de estender meus agradecimentos ao Professor Dr. Marcus Tolentino Silva, que dedicou seu tempo, aprendizado, carinho e paciência ao me orientar. Estou verdadeiramente agradecido por tudo o que aprendi com ele durante o período de orientação.

Quero agradecer profundamente à Professora Dra. Inês Ribeiro Vaz pelo apoio e orientação durante este período. Sua dedicação foi fundamental para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal.

Por fim, não posso deixar de mencionar a gentileza, confiança e determinação da minha orientadora atual, Professora Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi Motta, que acreditou em mim e desempenhou um papel fundamental na conclusão e finalização deste trabalho. Sua orientação foi essencial para que eu chegasse até aqui. Minha mais profunda gratidão.

RESUMO

Antibióticos podem desencadear um evento adverso raro conhecida como reação medicamentosa com eosinofilia e sintoma sistêmico (do inglês *Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS). Trata-se de um quadro grave caracterizado pela presença de eosinofilia e erupção cutânea aguda que pode evoluir a óbito ou deixar sequelas importantes na ausência de um diagnóstico precoce. A partir de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibilizou um sistema de notificação de eventos adversos aos medicamentos, conhecido como VigiMed. Este estudo investigou a associação entre as notificações de DRESS e o uso de antibióticos por meio do acesso ao banco de dados de farmacovigilância da Anvisa. Trata-se de uma análise das notificações de eventos adversos registradas no VigiMed entre 1 de dezembro de 2018 e 31 de dezembro de 2022. Foi usado o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activities* - MedDRA) para identificar casos de DRESS; o sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) para distinguir as notificações com antibióticos; e os nomes da Denominação Comum Internacional (DCI) para diferenciar alguns antibióticos selecionados. As variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada e o *Reporting Odds Ratio* (ROR) com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foi a medida de associação utilizada. Foram consideradas 160.101 notificações de eventos adversos aos medicamentos, com 136 casos suspeitos de DRESS. Quando comparada com outras classes de medicamentos, a frequência da suspeita de DRESS foi estatisticamente significativa em relação ao uso de qualquer antibiótico (ROR: 4,8; IC 95%: 3,3-7,0), meropenem (ROR: 13,0; IC 95%: 8,0-21,0), vancomicina (ROR: 11,5; IC 95%: 7,4-17,6), ampicilina (ROR: 6,8; IC 95%: 2,1-21,8), amoxicilina (ROR: 4,7; IC 95%: 1,5-15,0), cefepima (ROR: 4,3; IC 95%: 1,3-13,6), piperacilina+tazobactam (ROR: 2,5; IC 95%: 1,1-5,8) e ceftriaxona (ROR: 2,4; IC 95%: 1,1-5,1). Não foi encontrada significância estatística entre DRESS e o uso de oxacilina (ROR: 2,7; IC 95%: 0,7-11,1). Observou-se associação entre notificação de DRESS e o uso de antibióticos, com destaque especial para aqueles de uso rotineiro no contexto hospitalar. Embora haja um risco potencial de subnotificações ou de causalidade não atribuída, as informações geradas são úteis para análises de reações adversas raras. Dada a gravidade dos achados, novos estudos realizados por parte das agências reguladoras, permitirão coleta de informações mais precisas sobre esta reação adversa.

Palavras-Chave: Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos; Antibióticos; Farmacovigilância; Brasil.

ABSTRACT

Antibiotics can trigger a rare adverse event known as Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). This is a serious condition characterized by the presence of eosinophilia and an acute skin rash that can lead to death or produce sequela in the absence of an early diagnosis. In 2020, the National Health Surveillance Agency (Anvisa) made available a system for reporting adverse drug events, known as VigiMed. The present study investigated the association between DRESS notifications and the use of antibiotics by searching the Anvisa pharmacovigilance database. The study provides an analysis of adverse event reports registered on VigiMed between 01 December, 2018 and 31 December, 2022. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was used to identify cases of DRESS, the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system was used to distinguish antibiotic reports, and International Common Denomination names were used to differentiate some selected antibiotics. The variables were included in multivariate logistic regression model and the Reporting Odds Ratio (ROR) with the respective 95% confidence intervals (95% CI) was the measure of association used. A total of 160,101 reports of adverse drug events were analyzed, with 136 suspected cases of DRESS. Compared with other drug classes, the frequency of suspected DRESS was statistically significant for the use of any antibiotic (ROR: 4.8; 95% CI: 3.3-7.0), meropenem (ROR: 13.0; 95% CI: 8.0-21.0), vancomycin (ROR: 11.5; 95% CI: 7.4-17.6), ampicillin (ROR: 6.8; 95% CI: 2.1-21.8), amoxicillin (ROR: 4.7; 95% CI: 1.5-15.0), cefepime (ROR: 4.3; 95% CI: 1.3-13.6), piperacillin+tazobactam (ROR: 2.5; 95% CI: 1.1-5.8) and ceftriaxone (ROR: 2.4; 95% CI: 1.1-5.1). No statistically significant association was found between DRESS and the use of oxacillin (ROR: 2.7; 95% CI: 0.7-11.1). An association between DRESS reports and the use of antibiotics was observed, especially for those routinely used in the hospital setting. Although there is a potential risk of underreporting or unattributed causality, the information gleaned in this study is useful for analyzing rare adverse reactions. Given the seriousness of the findings, further studies should be carried out by regulatory agencies allowing the collection of more accurate information about this adverse reaction.

Keywords: Drug Hypersensitivity Syndrome; Antibiotics; Pharmacovigilance; Brazil.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxo de informações do VigiFlow.....	15
Figura 2 - Parâmetros e procedimentos usados no cálculo do <i>Reporting Odds Ratio</i> (ROR)..	22
Figura 3 - Frequência de ocorrência de DRESS, de acordo com o sexo, faixa etária e uso de qualquer antibiótico.....	31
Figura 4 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da amoxicilina, por ano.....	41
Figura 5 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da amoxicilina, por faixa etária.....	41
Figura 6 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da amoxicilina, por região.....	42
Figura 7 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ampicilina, por ano.....	42
Figura 8 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ampicilina, por faixa etária.....	43
Figura 9 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ampicilina, por região.....	43
Figura 10 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da cefepima, por ano.....	44
Figura 11 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da cefepima, por faixa etária.....	44
Figura 12 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da cefepima, por região.....	45
Figura 13 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ceftriaxona, por ano.....	45
Figura 14 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ceftriaxona, por faixa etária.....	46
Figura 15 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ceftriaxona, por região.....	46
Figura 16 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da meropenem, por ano.....	47
Figura 17 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da meropenem, por faixa etária....	47
Figura 18 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da meropenem, por região.....	48
Figura 19 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da oxacilina, por ano.....	48
Figura 20 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da oxacilina, por faixa etária.....	49
Figura 21 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da oxacilina, por região.....	49
Figura 22 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da piperacilina + tazobactam, por ano.....	50
Figura 23 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da piperacilina + tazobactam, por faixa etária.....	50
Figura 24 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da piperacilina + tazobactam, por região.....	51
Figura 25 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da vancomicina, por ano.....	51

Figura 26 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da vancomicina, por faixa etária.....	52
Figura 27 - Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da vancomicina, por região.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Campos disponíveis no VigiMed durante o preenchimento.....	18
Tabela 2 - Caracterização das notificações de eventos adversos incluídos na análise e a ocorrência de DRESS.....	30
Tabela 3 - Investigação de fatores demográficos e dos antibióticos associados à DRESS, obtidos por regressão logística.....	31
Tabela 4 - Síntese dos subgrupos populacionais com maior chance de DRESS, por antibiótico investigado.....	33
Tabela 5 - Tabela de análise de sensibilidade.....	55

LISTA DE ABREVIACÕES

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

Anvisa - Agência Nacional de vigilância Sanitária

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical*

CEME - Central de Medicamentos

CNMM – Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos

CVS - Centro de Vigilância Sanitária

DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EAM - Evento Adverso ao Medicamento

FDA - *Food and Drug Administration*

GFARM - Gerenciamento de Farmacovigilância

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*

ICR - *Individual Case Safety Report*

MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

PNM - Política Nacional de Medicamentos

RAM – Reação Adversa a Medicamento

SNGPC - Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

SESA - Secretária de Saúde

SES – Secretaria de Estado da Saúde

SSJ - Síndrome de Stevens-Johnson

OMS - Organização Mundial de Saúde

ROR – *Reporting Odds Ratio*

UFARM - Unidade de Farmacovigilância

UMC - *Uppsala Monitoring Center*

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	10
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	Farmacovigilância	12
2.2	Farmacovigilância no mundo.....	13
2.3	Farmacovigilância no Brasil	14
2.4	<i>VigiFlow</i> : Aspectos operacionais e técnicos.....	17
2.1	Análise de desproporcionalidade	20
2.2	Perspectivas futuras da farmacovigilância.....	21
2.3	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>	22
2.4	Antibióticos e DRESS	23
2.5	Crescente uso de antibióticos.....	25
3.	OBJETIVOS	26
3.1	Geral	26
3.2	Específicos	26
4.	RESULTADOS.....	27
4.1	ARTIGO CIENTÍFICO.....	28
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
	REFERÊNCIAS.....	42
	APÊNDICE A.....	48
	APÊNDICE B.....	59
	APÊNDICE C.....	71
	ANEXO A	72
	ANEXO B.....	74

1. APRESENTAÇÃO

A presente dissertação trata a respeito da associação de uma reação adversa grave e rara com o uso de antibióticos. Apesar de reações adversas serem comuns no ambiente hospitalar, as reações adversas graves representam uma preocupação importante, visto que têm identificação complexa e são difíceis de serem diagnosticadas e tratadas em tempo oportuno (1). Dentre as reações adversas graves e raras associadas aos antibióticos, investigamos a ocorrência de reação medicamentosa com eosinofilia e sintoma sistêmico (do inglês, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS).

A farmacovigilância desempenha papel crucial na identificação e avaliação de riscos associados aos medicamentos após sua comercialização. Há dois tipos de coleta de informações em farmacovigilância, o sistema de vigilância passiva e ativa. O sistema de vigilância passiva se caracteriza por ter como fonte, as notificações voluntárias/espontâneas, geralmente por meio de relatórios de profissionais de saúde ou do paciente. A vigilância ativa se caracteriza pelo contato direto, a intervalos regulares, entre a equipe da vigilância e as fontes de informação geralmente constituídas por instituições públicas ou privadas, a exemplo dos laboratórios e hospitais (2).

Para esta pesquisa foram utilizadas as informações coletadas do banco de dados “VigiMed”, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) na qual predomina o sistema de notificação voluntária. A investigação baseou-se na análise da frequência de suspeita de DRESS. Embora a DRESS seja considerada reação adversa a medicamento (RAM), nesta dissertação empregou-se o termo evento adverso aos medicamentos devido à ausência de análise de causalidade das notificações registradas neste banco de dados.

Cinco elementos motivaram a realização dessa pesquisa: i) uma suspeita de DRESS em um hospital público localizado na cidade de Sorocaba, observada pelo autor do trabalho; ii) a disponibilidade de dados de farmacovigilância pela Anvisa; iii) a parceria do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília; iv) a articulação com o Centro de Farmacovigilância da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; v) e a ausência de dados nacionais a respeito da ocorrência desta reação adversa.

Assim, o presente texto foi desenvolvido em cinco partes para um entendimento mais abrangente e prático sobre o assunto proposto: i) Apresentação, ii) Referencial teórico, iii) Objetivos, iv) Resultados, v) Considerações finais, e vi) Produtos desenvolvidos.

Optou-se por escrever a dissertação em um dos formatos adotado pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso) que consiste em descrever os seus produtos no item “Resultados” (ANEXO A).

No “Referencial teórico” inicia-se com o entendimento sobre o histórico da farmacovigilância no mundo e no Brasil. O propósito é compreender a estrutura, o sistema e o fluxo que a Organização Mundial da Saúde (do inglês, *World Health Organization – WHO*) proporciona para os países e suas agências reguladoras para notificar e transmitir seus dados, os quais ficam armazenados de maneira centralizada.

Em “Resultados”, encontra-se o artigo intitulado: “Antibióticos e reação medicamentosa com eosinofilia e sintoma sistêmico: análise dos registros brasileiros de farmacovigilância”, principal produção que detalha os métodos empregados, com destaque à análise de desproporcionalidade. Esta análise compara a presença de um evento adverso em um grupo farmacológico em comparação ao mesmo evento adverso presente nos demais grupos farmacológicos e traz como medida de associação, o *Reporting Odds Ratio* (ROR).

A sequência numérica das tabelas e figuras foi unificada em toda a dissertação.

As referências bibliográficas consultadas estão agrupadas no final do documento para facilitar a consulta e evitar duplicação, e seguem o formato Vancouver. A sequência numérica das tabelas, figuras e referências, foi reiniciada em cada artigo.

O item “Considerações finais” discorre sobre os principais achados dessa dissertação.

Por fim, destaca-se os produtos desenvolvidos durante o mestrado que se referem a duas apresentações presenciais orais nos eventos científicos: i) 6º Congresso da Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas, realizado em novembro de 2022 em Brasília; e ii) XI Fórum Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia, realizado em agosto de 2023 em Brasília, o qual recebeu premiação de segundo melhor trabalho (ANEXO B).

Declaramos ausência de conflitos de interesse e nenhuma declaração ética foi necessária desde que não há envolvimento direto de seres humanos neste estudo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Farmacovigilância

Farmacovigilância é a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado aos medicamentos ou vacinas (3). A responsabilidade da farmacovigilância é controlada e gerida pelas agências regulatórias que também são responsáveis pelos registros e autorizações de comercialização de medicamentos no respectivo país (4).

Evento adverso pode ser definido como qualquer sinal, sintoma ou doença desfavorável e não intencional temporalmente associado ao uso de uma intervenção (tratamento) que não necessariamente tenha relação causal com tal tratamento (5). Evento adverso ao medicamento é qualquer ocorrência médica indesejada que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir relação causal com este tratamento (6).

A resolução nº 4 de 10 Fevereiro de 2009 que dispõe sobre normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, classifica os eventos adversos aos medicamentos como suspeita de reações adversas a medicamentos, eventos adversos por desvios da qualidade de medicamentos, eventos adversos decorrentes de uso não aprovado de medicamentos, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica total ou parcial, intoxicações relacionadas a medicamentos e erros de medicação potenciais reais (7).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, reação adversa ao medicamento (RAM) (ou efeito adverso ao medicamento) é qualquer resposta nociva e não intencional ao uso de medicamento e que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças (8).

A farmacovigilância observa os medicamentos novos comercializados com o intuito de identificar as reações adversas graves, sendo esta fase denominada de estudos pós-comercialização ou estudos de fase IV. Esta etapa consiste na somatória da evidência proveniente de todos os estudos disponíveis na época da efetivação do registro e as novas informações a serem coletadas durante a sua comercialização, quando milhares de pessoas utilizarão o medicamento. Na fase IV, a farmacovigilância atua diante de intercorrências associadas ao uso de um medicamento durante sua comercialização. Após análise dos fatos, são implementadas medidas que incluem advertências ou, em casos graves, a suspensão da comercialização (9).

As notificações espontâneas de suspeita de reações adversas aos medicamentos têm o potencial de gerar sinais de farmacovigilância, permitindo a identificação de novos problemas de segurança. No entanto, a subnotificação se destaca como a principal limitação, podendo causar

atrasos na detecção de novos sinais. Este desafio é associado ao desconhecimento do que constitui efetivamente um erro de medicação e à falta de habilidade dos profissionais em realizar notificações espontâneas de forma eficaz (10).

Dentre as motivações da farmacovigilância, destaca-se o cuidado com as subnotificações. Assim, além do recebimento das notificações espontâneas, também é estratégico a captação de informações pela internet. Para isso, tem se buscado aproximação com as mídias sociais, no intuito de detectar questões de segurança do medicamento em tempo real. Desta forma, os eventos adversos aos medicamentos são cada vez mais relatados, desde que o registro é facilitado pela ampliação do acesso à internet (11).

A farmacovigilância é considerada estratégia importante na regulação do acesso a medicamentos no país. Sua apropriação permite consolidar evidências para prevenir danos evitáveis a população. Estratégias como uso de informações disponíveis na internet tornou-se uma ferramenta fundamental para estabelecer novas barreiras de segurança após a autorização de comercialização (11).

2.2 Farmacovigilância no mundo

As atividades da farmacovigilância sempre foram interligadas com a regulação da comercialização de produtos farmacêuticos. No início de tais atividades, as normativas regulatórias eram consideravelmente incipientes. Na década de 30, por exemplo, inexistia a obrigatoriedade para a realização de testes toxicológicos nos Estados Unidos (12).

Em 1937, foi comercializado um elixir de sulfanilamida também com indicação pediátrica, em que foi utilizado o dietilenoglicol como solvente. No entanto, essa substância é altamente tóxica e ocasionou mais de 100 óbitos, inclusive em crianças, devido à deficiência renal que ocasionava. Assim, a *Food and Drug Administration* (FDA) começou a exigir testes de toxicidade, mediante publicação da "Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos" (13). Neste momento, inicia-se uma nova fase, em que existe a regulação e as barreiras para a segurança do usuário de medicamentos.

Essas barreiras regulatórias foram ignoradas pela maior parte dos países. Devido a isso, na década de 60, ocorreu novamente uma fatalidade, desta vez com um medicamento como hipnótico/sedativo e mais tarde, usado para controle de náuseas de mulheres grávidas, a talidomida, com mais de 12.000 casos de focomelia e agenesia dos membros de recém-nascidos (13). Observou-se elevado número de casos na Europa, Alemanha e Austrália. Nos Estados Unidos esse fato foi vetado logo de início pelo FDA, devido à lei que preconizava a obrigatoriedade dos testes toxicológicos dos alimentos e medicamentos (13).

Motivado pelo problema de focomelia com a talidomida, a OMS iniciou na década de 60, um projeto piloto chamado de Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos que agregava Estados Unidos, Suécia, Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido e Canadá (14). Todas as reações adversas eram direcionadas para este programa, no intuito de alimentar e monitorar um banco de dados. A ideia é produzir evidências sólidas que serviram para a segurança do paciente e para fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico. Atualmente, esse programa é sediado, monitorado e coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre*, cuja sede fica na Suécia (15).

2.3 Farmacovigilância no Brasil

A Central de Medicamentos (CEME), criada em 25 de junho de 1971, foi estabelecida com o objetivo de promover e organizar a assistência farmacêutica e de regulamentar a produção, distribuição e venda de medicamentos em todo território nacional, tornando os medicamentos acessíveis à população em situação de vulnerabilidade. Suas atividades tinham uma possível influência política que com mudanças ideológicas e de diretrizes do governo, dificultava a continuidade do objetivo de partida (16). No ano de 1975, foi instituída a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Após extensos estudos, técnicos da CEME identificaram um número expressivo de fármacos básicos, que tinham o potencial de atender 99% das necessidades médicas da população (16). O artigo 196 da Constituição Brasileira rege o compromisso da saúde com a população e a inclusão do acesso aos medicamentos essenciais seguros e ao seu uso racional (17).

Em 1976 foi criada a Lei nº 6.360 que regulamenta a vigilância sanitária sobre a produção e comercialização de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e correlatos. Ela estabelece normas para o registro, fabricação, controle de qualidade, comercialização, propaganda, fiscalização e vigilância sanitária desses produtos. Seu objetivo principal é garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado, protegendo a saúde da população. A lei também define as competências dos órgãos responsáveis pela fiscalização e regulamentação do setor farmacêutico no Brasil (18).

Na década de 90 inicia a fomentação da farmacovigilância, com iniciativas das universidades brasileiras, centros de informações sobre medicamentos, associações de saúde dos profissionais e centros de defesa do consumidor (19). Ocorreram iniciativas pioneiras de centros Estaduais de farmacovigilância e centros de informações de medicamentos dos estados do Ceará, São Paulo, Pará, Mato Grosso do Sul, entre outras. O estado do Ceará teve maior visibilidade

devido a um convênio com a Universidade Federal do Ceará e a Secretaria de Saúde (SESA) na qual criou-se o Grupo de Prevenção ao uso Indevido de Medicamentos. Em São Paulo, nos meados de 1986, por meio da Secretária do Estado da saúde (20) foi criado o Centro de Vigilância Sanitária (CVS), por meio do Decreto nº 26.048, onde o foco era planejar, coordenar, supervisionar, realizar estudos, criar normas e propor programas de vigilância Sanitária (19).

Em 1995, ocorreu a 1ª reunião e a elaboração de estratégias para a implantação do sistema de farmacovigilância na América Latina, onde se inicia a formação de comissão técnica e assim propõe um Sistema Nacional de Farmacovigilância. Neste momento, se inicia a implantação do sistema de notificação voluntária de reações adversas aos medicamentos que deveria estar aberto para os profissionais da saúde em diferentes atividades assistenciais, entretanto, este projeto não obteve sucesso (19).

Em meados de 1998 se inicia a Política Nacional de Medicamentos (PNM) (17) que consiste em um conjunto de diretrizes e ações que visam promover o acesso, a qualidade, a segurança e o uso racional de medicamentos pela população. A política tem como objetivo garantir que os medicamentos necessários estejam disponíveis de forma adequada, contribuindo para a melhoria da saúde e da qualidade de vida das pessoas (21).

A PNM, aprovada pela Portaria 3.916/98, tem como propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Envolve diferentes aspectos como aqueles inerentes ao perfil epidemiológico do país, que apresenta doenças típicas de países em desenvolvimento e agravos característicos de países desenvolvidos. Ao mesmo tempo em que são prevalentes as doenças crônicas degenerativas, aumenta a morbimortalidade decorrente da violência, especialmente dos homicídios e dos acidentes de trânsito. Além disso, emergem e reemergem outras doenças, tais como cólera, dengue, malária, doenças sexualmente transmissíveis e *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (Aids) (21).

Para o alcance do propósito estabelecido pela PNM, os gestores do SUS, nas três esferas de Governo, devem atuar em estreita parceria e na conformidade das oito diretrizes, a saber: adoção de relação de medicamentos essenciais; regulamentação sanitária de medicamentos; reorientação da assistência farmacêutica; promoção do uso racional de medicamentos; desenvolvimento científico e tecnológico; promoção da produção de medicamentos; e desenvolvimento e capacitação de recursos humanos (21).

Inicia-se no ano de 1999, a atividade regulatória de farmacovigilância com a criação da Agência Sanitária Nacional de Farmacovigilância para acompanhar e monitorar as atividades de vigilância em relação a vigilância toxicológica e farmacológica, denominada como

Gerenciamento de Farmacovigilância (GFARM). No ano seguinte foi implantado o sistema de notificação espontânea, por meio do preenchimento de um formulário no site da Anvisa para notificação de reações adversas e desvio de qualidade dos medicamentos. Neste mesmo ano, a GFARM teve a sua denominação alterada para Unidade de Farmacovigilância (UFARM) (2).

Em 2001, com a finalidade de consolidar a farmacovigilância no Brasil, ocorreu a integração oficial ao Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre*, na Suécia, sendo o Brasil, o 62º membro mundial. Ainda neste ano, foi instituído o Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos (CNMM), sediado na UFARM. A proposta era o envolvimento dos Centros de farmacovigilância regionais como os hospitais sentinelas (22).

Entre os anos de 2001 e 2005, ainda no Brasil, predominava as notificações dos hospitais sentinela. Em paralelo, a Anvisa criou um projeto piloto da chamado “Farmácia Notificadora” em todo o Brasil, com o intuito de aumentar o número de notificações de casos dos eventos adversos por medicamentos, em parceria com a Anvisa e Conselho Regional de Farmácia de cada estado. Com essa conduta, as farmácias e drogarias se tornam o vínculo entre a população e o governo (2). Ainda em 2008, a Anvisa criou o sistema Notivisa para receber as notificações de eventos adversos, baseado em um formulário pré-estabelecido para preenchimento, o que o tornou importante fonte de informação sobre reações adversas à medicamentos, apesar do acesso restrito (2).

Com o objetivo de reduzir as falhas de subnotificação, é crucial incentivar profissionais da saúde e a população a realizar notificações espontâneas. Isso pode ser alcançado por meio de iniciativas e propostas de melhoria na educação e formação dos profissionais da saúde. Um estudo revelou uma taxa mediana de subnotificação de até 94%, ressaltando a importância de abordagens proativas para promover a conscientização e a participação ativa na notificação de reações adversas aos medicamentos. França, Suécia e Estados Unidos estão entre os locais estudados nos 37 estudos analisados (20).

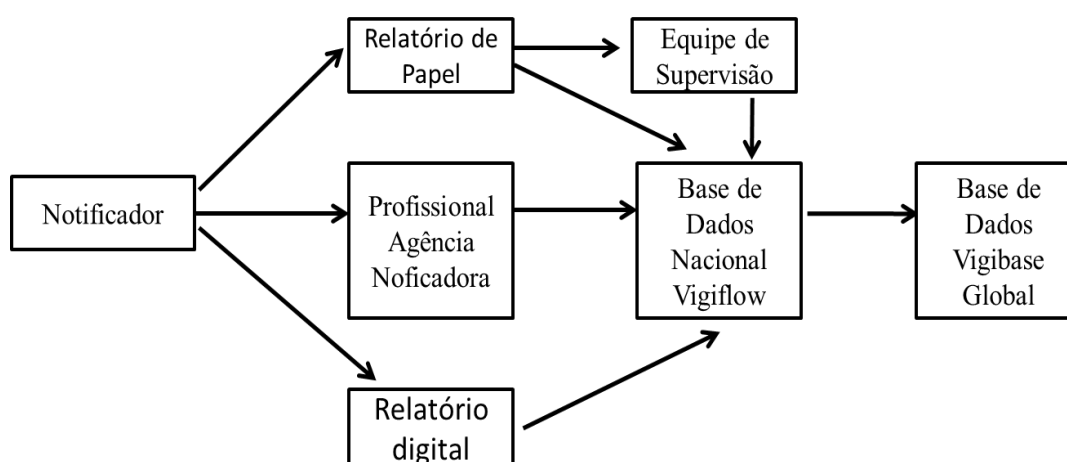
No Brasil, assim como em outros países, há resistência dos profissionais da saúde em relatar os eventos adversos ou até mesmo os erros terapêuticos (23). As notificações de suspeita de reações adversas aos medicamentos podem ser realizadas por profissionais da saúde e usuários de medicamentos (24).

No ano de 2018, a Anvisa, conforme orientação da OMS, substituiu o Notivisa pelo *VigiFlow*, um sistema fornecido e monitorado pela *Uppsala Monitoring Centre*, para gerenciar todo o ciclo de notificações de reações adversas à medicamentos (25). Ao final de 2021, a Anvisa disponibilizou a consulta deste sistema pela sociedade, com o nome *VigiMed*.

2.4 *VigiFlow*: Aspectos operacionais e técnicos

O *VigiFlow* é um sistema próprio para fazer a gestão de relatórios de segurança de casos individuais (do inglês, *Individual Case Safety Report* - ICSR). Inicialmente esse sistema foi elaborado para a agência reguladora Suíça “*Swissmedic*” a fim de reduzir custos e, posteriormente, foi estendido para os países de baixa e média renda para gerenciar seus dados de farmacovigilância, transmitindo os ICSR para o banco de dados do Vigi Base, base de dados global da OMS (26). A Figura 1 apresenta o fluxo de informações do *VigiFlow*.

Figura 1. Fluxo de informações do *VigiFlow*



Fonte: Adaptado de Thomas e colaboradores, 2022.

Um dos princípios importantes da notificação de eventos adversos aos medicamentos está na determinação da estrutura do relatório de caso individual. Para validar, o ICSR tem que estar fundamentado em 4 partes: identificar os dados do paciente, do notificador, do medicamento suspeito e sobre o evento adverso. O arquivo é no formato em XML (ICHE2B(R3)) e ao ocorrer a validação, recebe identificação única e com uma sequência de números, fazendo parte da implantação do *VigiFlow* ao ocorrer a transmissão dos ICSR (25).

No Brasil, o *VigiFlow* recebeu o nome de *VigiMed*, que monitorado pela OMS coleta dados das notificações realizadas através deste sistema. Profissionais da saúde ou consumidores de medicamentos podem realizar uma notificação espontânea. Para obter um padrão de informações é fundamental preencher o maior número de campos possível, sendo alguns deles “obrigatório” para o preenchimento da ficha eletrônica (25).

O *VigiMed* é usado para notificar eventos adversos relacionados aos medicamentos e vacinas. Desta forma, desempenha papel fundamental na coleta de informações sobre quaisquer

danos ou reações adversas que ocorram durante o tratamento com medicamentos ou vacinas (27). A Tabela 1 descreve as informações necessárias para o preenchimento do VigiMed.

Para codificar as reações adversas, o *VigiFlow* utiliza o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*). Este dicionário foi desenvolvido no fim dos anos 90, pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (do inglês *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH*) para facilitar o compartilhamento internacional de informações. O uso do MedDRA melhora a confiabilidade e a precisão das informações sobre eventos adversos, que é fundamental para as decisões informadas sobre a segurança dos medicamentos, mas também desempenha papel essencial na farmacovigilância, pois auxilia na identificação de potenciais riscos à saúde associados a medicamentos e na monitorização da segurança dos medicamentos após a sua aprovação (27).

Tabela 1. Campos disponíveis no VigiMed durante o preenchimento

Grupo	Variáveis
Informação da notificação	Data inicial de recebimento
	Tipo de notificação
	Última data de recebimento
	Qualificação do notificador
	Iniciais do nome paciente
Notificador inicial	Organização
	Departamento
	Rua
	Cidade
	Estado ou Região
	CEP
	Telefone
Paciente	Sexo
	Data de nascimento
	Início da reação
Medicamento	Indicar pelo menos um medicamento suspeito ou dois em interação
	Nome do medicamento (<i>WHODrug</i>)
	Nome do medicamento relatado pelo notificador inicial
Reação	Reação/evento conforme relatado pelo notificador inicial
	Reação/evento (MedDRA)
Avaliação	Causalidade de acordo com a Organização Mundial da Saúde:
	Definida
	Provável
	Possível
	Improvável
	Condicional/Não classificado
	Não acessível/Não classificado

Fonte: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos, perguntas e Respostas versão 1.0 de julho 2019, VigiMed - Perguntas e respostas (3).pdf. MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

2.1 Análise de desproporcionalidade

Uma das formas de analisar a segurança do medicamento é pelo estudo caso/não-caso, por meio da desproporcionalidade das notificações de suspeitas de reações adversas medicamentosas provenientes do banco de dados da farmacovigilância. Este tipo de estudo compara a frequência de uma reação adversa com uma classe farmacológica de interesse denominada “caso” em relação a frequência da mesma reação adversa com outros grupos farmacológicos como indutores, “não caso” (28).

A análise de desproporcionalidade faz parte de uma estratégia para captar a desproporcionalidade das notificações espontâneas, criando sinais de farmacovigilância sobre possíveis reações adversas. Um sinal refere-se à informação notificada sobre possível relação entre um evento adverso e um medicamento, sendo a relação desconhecida ou documentada de forma incompleta. Normalmente mais de uma notificação é necessária para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação (29).

Os sinais podem fornecer números inesperados, demonstrando a importância da notificação de reação adversa de um dado medicamento ou de uma classe terapêutica (28). O objetivo principal, ao identificar um sinal, é garantir a proteção do paciente. Isso requer uma investigação minuciosa para determinar se realmente se trata de evento de segurança e, em caso afirmativo, como aplicar uma intervenção apropriada. Os sinais podem ser gerados por dados qualitativos (relatados espontaneamente) ou quantitativos (mineração de dados) (30).

Os algoritmos computacionais são detectores de sinais, denominados como algoritmos de mineração de dados. A mineração de dados é um processo de busca de informações importantes nos bancos de dados das áreas da saúde, a exemplo de bases de dados de sinistro ou registros médicos eletrônicos (31).

A desproporcionalidade é baseada no cálculo do *Reporting Odds Ratio* (ROR), o qual aponta uma aproximação da razão de chances calculada em um estudo caso-controle. Esta análise é usada para o estudo de eventos raros ou de fármacos pouco usados (28). A Figura 2 faz a descrição do cálculo do ROR.

Figura 2. Parâmetros e procedimentos usados no cálculo do *Reporting Odds Ratio* (ROR).

EXPOSIÇÃO	DRESS	OUTRA RAM	TOTAL
Antibióticos	A	B	A+B
Outros medicamentos	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	Amostra

$$ROR = \frac{A \times D}{C \times B}; \text{ IC 95\%: } e^{\left[\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}} \right]}, \text{ onde:}$$

ROR: *reporting odds ratio*;

A: quantidade observada do evento de interesse no grupo farmacológico em investigação;

B: quantidade observada de eventos adversos no grupo farmacológico em investigação;

C: quantidade observada do evento de interesse nos demais grupos farmacológicos;

D: quantidade observada de eventos adversos nos demais grupos farmacológicos;

IC 95%: intervalo de confiança à 95%;

e: constante matemática que é a base dos logaritmos naturais, com o valor aproximado de 2,718.

ln: logaritmo natural

RAM: Reação Adversa a Medicamento

Fonte: Ramya, Relato de *Reporting Odds Ratio* (ROR), 2020. Disponível em: <https://allaboutpharmacovigilance.org/43-reporting-odds-ratio-ror/>, acesso 11/11/2023.

2.2 Perspectivas futuras da farmacovigilância

Dada a importância da farmacovigilância em obter as informações sobre as reações adversas medicamentosas, destaca-se a importância de adquirir uma ferramenta de triagem de banco de dados para auxiliar os revisores na identificação de ruídos relacionados as reações adversas. A busca pelos dados pode ser mais efetiva em fornecer informações que auxiliem a segurança do paciente. Os algoritmos de mineração de dados desempenham papel fundamental na identificação de eventos adversos aos medicamentos e no aprimoramento da segurança do paciente. São ferramentas valiosas na triagem de sinais de farmacovigilância ao meio dos ruídos de dados, contribuindo na detecção, aumento do volume das informações e identificação precoce desses sinais que poderiam passar despercebidos em análises convencionais (31).

O termo ruído é encontrado nos relatórios de base de dados, num contexto de informações irrelevantes ou confusas que não contribuem de forma significativa para a compreensão dos efeitos adversos em um sistema de notificação espontânea. A identificação do ruído pode ocorrer por meio do uso de algoritmos de mineração de dados (31).

A detecção efetiva das reações adversas de medicamentos inicia-se com uma atenção rigorosa durante os estudos prévios à aprovação, estendendo-se para um acompanhamento contínuo nas fases de aprovação e comercialização. Neste caso, a notificação espontânea é importante para obter esses dados, por meio de um sistema vigente pelas agências reguladoras (31).

2.3 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

A DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) foi descrita pela primeira vez em 1950 pelo médico Bernard H. Chaiken em um paciente que fez uso de anticonvulsivantes (32).

Observa-se a reação entre três semanas a três meses de uso de alguns medicamentos anticonvulsivantes e antibióticos. Na literatura pesquisada houve a descrição de DRESS para carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico, zonisamida, mexiletina, lamotrigina, dapsona, salazosulfapiridina, alopurinol, minociclina, abacavir, lopinavir, ritonavir, oseltamivir, nevirapina, sulfonamida, hidroxicloroquina, fluvoxamina, haloperidol, prometazina, iopamidol, propofol, midazolam, fentanil, cisatrácuro, iopromida, sarilumabe, ácido etacrínico; e com os antibióticos betalactâmicos, minociclina, levofloxacino, azitromicina e vancomicina (33, 34).

Os dados de incidência de DRESS são imprecisos. Na população em geral, estima-se que a incidência anual oscile entre 0,9 a 1 caso por 100 mil habitantes (22, 35). A reação também ocorre em crianças, embora seja mais frequente em adultos, independente do sexo. Comorbidades como HIV, atopia e epilepsia tem sido associadas a DRESS, sendo possível ocorrer em pacientes sem essas condições (22).

A eosinofilia é frequentemente observada em cenários clínicos alérgicos, infecciosos, autoimunes, idiopáticos, neoplasias, entre outros. Dentre as causas de alergia que se associam à eosinofilia, destaca-se a alergia por medicamentos, a exemplo da DRESS, forma grave dessa alergia (33).

A DRESS é uma reação rara que pode evoluir a morte através de falência múltipla de órgãos, insuficiência hepática, hemorragia pulmonar, necrose e sepse (36). Entretanto, as reações associadas à DRESS costumam ser reversíveis, com baixa incidência de dano residual ou

mortalidade, no caso de suspensão oportuna de antibiótico indutor da reação e do uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos (37).

A maioria dos pacientes diagnosticados com DRESS, após a interrupção do tratamento tem uma melhora significativa e com resultados positivos. Entretanto, aproximadamente 11,5% dos casos podem apresentar sequelas de longo prazo, especialmente em relação as doenças autoimunes como diabetes *mellitus* tipo I, tireoidite auto imune e anemia hemolítica autoimune em pacientes jovens; podendo ocasionar a falência de órgãos ou evoluir à óbito mesmo na fase aguda da doença ou durante o tratamento (38). Em um quadro clínico mais grave pode progredir para casos fatais. Estudos retrospectivos indicam uma taxa de mortalidade variando entre 3,8% a 10% (36, 39).

Os critérios para diagnosticar a DRESS são erupção cutânea aguda, febre acima de 38°C, presença de pelo menos uma anormalidade laboratorial (linfócitos acima ou abaixo do normal, plaquetas baixas, eosinófilos acima da normalidade/eosinofilia com envolvimento de mais de um órgão interno), linfonodos aumentados em mais de um sítio/local e hospitalização (33).

DRESS é uma reação adversa cutânea incomum que se inclui num grupo heterogêneo, mas compartilha algumas características semelhantes, como sendo induzida por medicamentos e manifestando-se como uma reação de hipersensibilidade tardia. Esta condição está associada a outras síndromes, como *Síndrome de Steven Johnson* (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (40). Na busca de agilidade e precisão, foram estabelecidos critérios definidos pelo Comitê Japonês de Pesquisa em Reações Adversa Cutâneas Graves (40) e pelo Registro Internacional de Reações Cutâneas Adversas Graves (do inglês, *International Registry of Serious Adverse Cutaneous Reactions* - RegiSCAR) (41).

2.4 Antibióticos e DRESS

A maioria das moléculas de fármacos tem peso molecular baixo (menor de 1000 DA) sendo denominadas de haptenos e são incapazes de induzir uma resposta imune, que pode ser desencadeada quando a molécula do fármaco se acopla em uma proteína carreadora. Essa molécula precisa ser metabolizada, antes de se associar com a proteína carreadora. Para ocorrer a sensibilidade, o paciente deve ingerir o medicamento de forma intermitente e sem pausa. Caso o paciente já esteja sensibilizado, mesmo com doses mínimas, pode evoluir para uma reação adversa moderada a grave (42).

A síndrome da DRESS é considerada uma reação de hipersensibilidade IV-b ou hipersensibilidade tardia, causada por células T sensibilizados por um antígeno específico, induzindo respostas indesejadas. Essa reação é mediada por linfócitos T-CD4 + produção de

citocinas e linfócitos T-CD8 + citotoxicidade. Os linfócitos T com perfil TH2, ao reconhecer os antígenos, produzem citocinas específicas (IL-4, IL-5 e IL-13) ativando outras células, como os eosinófilos e macrófagos, com conseqüente resposta inflamatória (43).

A inflamação pode levar a danos teciduais e de órgãos, ocasionando o remodelamento desses tecidos e órgãos sem que tenha destruição. Entretanto, pode levar a alterações teciduais e também a formação de granulomas quando tem a incapacidade de eliminar a ação antigênica. Estes desfechos poderão danificar esses tecidos ou até mesmo destruí-los, variando de alterações fáceis de ser controladas ou graves. Os linfócitos T-CD8 participam de modo importante por meio do reconhecimento de antígenos nas superfícies de células específicas, levando a destruição dessas células, ocasionando dano ou lesão tecidual (22).

A DRESS também pode estar associada a reativação de vírus encontrado no organismo humano, aumentando a criticidade desta reação, sendo mais relatado o Herpes vírus humano, Vírus Epstein-Barr e citomegalovírus (37).

Ao consultar o bulário eletrônico da Anvisa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>) encontramos informações a respeito de DRESS na bula dos antibióticos meropenem, vancomicina, piperacilina/tazobactam e amoxicilina. No entanto, as bulas não descreveram a frequência dessa reação adversa. As bulas da cefepima, ampicilina e ceftriaxona mencionam presença de eosinófilos, associando essa alteração laboratorial a uma frequência comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), mas essas informações geram dúvidas quanto à possibilidade de alteração laboratorial se referir à DRESS. A bula da oxacilina menciona a presença de eosinófilos, porém não fornece relato de frequência.

Estudo observacional retrospectivo descreveu casos com frequência de pacientes que desenvolveram reações cutâneas como resultado do uso de medicamentos, atuando como indutores de farmacodermias. A análise demonstrou uma taxa de 13,6% de ocorrências de reações cutâneas em uma amostra coletada num total de 219 pacientes. Em torno de 66% dessas reações foram classificadas como leve, com o exantema, o sintoma mais comum. Por outro lado, em torno de 34% das reações adversas foram consideradas graves, com DRESS sendo a principal delas, representando 18,2% do total. Essas reações adversas foram desencadeadas principalmente pelo uso de antibióticos em 36,5% dos casos, seguida dos anticonvulsivantes com 10% dos casos. Entre os antibióticos, os mais frequentemente associados a essas reações foram a vancomicina (71 casos), meropenem (70 casos), ceftriaxona (36 casos), polimixina B (29 casos) e outros com frequência considerável (10 ou mais casos) foram teicoplanina, clindamicina, piperacilina/tazobactam, metronidazol, ciprofloxacino, cefepime e amicacina (44).

2.5 Crescente uso de antibióticos

O uso irracional dos antibióticos vem resultando em vários desfechos negativos, um deles é a resistência antimicrobiana que se torna um desafio global da saúde pública que ameaça a qualidade de combater as doenças infecciosas devido ao aumento do consumo dos antibióticos. A prática da automedicação aliada ao autodiagnóstico, uma realidade que infelizmente contribui significativamente para o uso indiscriminado de antibióticos (45). Diversos fatores agravam essa situação, incluindo a compra desta classe farmacológica sem prescrição médica, a pressão exercida aos prescritores e a falta de testes microbianos rápidos, entre dentre várias outras razões (46).

Nos anos de 2000 a 2010, o consumo de antibióticos aumentou em 36% per capita, na qual observa-se o aumento acentuado desse crescimento nos países de baixa e média renda com presença de falta de conscientização, regulamentação inadequada e muitas vezes, a falta de sistema de saúde (46).

No Brasil, a Anvisa se depara com a necessidade de implementar uma solução e preconiza a RCD 20/2011 que conduz o controle de antibióticos. A resolução traz algumas mudanças da RDC 44/2010 que permite com clareza a forma da dispensação e como proceder a escrituração através do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) (47).

Por mais que sejam realizados trabalhos de racionalização dos antibióticos por parte da OMS e das agências reguladoras, ainda persiste o uso indiscriminado deste grupo farmacológico no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, devido à presença de um sistema de saúde fragilizado. Este fato foi claramente observado no período de pandemia do Covid-19 devido ao uso excessivo de antibióticos elevando ainda mais, os riscos de aumento da resistência bacteriana e de reações adversas medicamentosas (46).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a associação entre as notificações de DRESS e o uso de antibióticos por meio do acesso ao banco de dados de farmacovigilância da Anvisa.

3.2 Específicos

- Caracterizar o perfil demográfico da suspeita de DRESS reportada no sistema VigiMed;
- Investigar a frequência da suspeita de DRESS devido ao uso de antibióticos.

4. RESULTADOS

Esta dissertação é apresentada no formato de artigo científico e elaborada conforme as recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (ANEXO A). O artigo científico foi submetido ao periódico “*Pharmacoepidemiology and drug safety*”, <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/10991557>, fator de impacto: 2,6, presente no extrato A1 da classificação de periódicos da CAPES. O texto completo da submissão encontra-se no APÊNDICE A.

O comprovante de submissão está apresentado a seguir:

WILEY
My Submissions CRISTIANE DE CASSIA ▾

My Submissions

Journal
 ▾

Submission Status
 ▾

Author Role
 ▾

Start a new submission for **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**

Start submission →

Pharmacoepidemiology and Drug Safety
Original Article

Antibiotics and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): analysis of Brazilian pharmacovigilance registries

Submission Status	Under Review	This submission is under consideration and cannot be edited. Further information will be emailed to you by the journal editorial office.
Manuscript ID	PDS-24-0162	
Submitted On	26 March 2024 by CRISTIANE DE CASSIA BERGAMASCHI	
Submission Started	26 March 2024 by CRISTIANE DE CASSIA BERGAMASCHI	

Need help choosing a journal?

We've put together some resources and tools to help you find the right journal for your research.

4.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Título: Antibióticos e reação medicamentosa com eosinofilia e sintoma sistêmico: análise dos registros brasileiros de farmacovigilância

Autores: Marcelo Bueno de Camargo¹, Inês Ribeiro-Vaz², Cristiane de Cássia Bergamaschi¹, Marcus Tolentino Silva³

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil¹

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal²

Universidade de Brasília (UNB), Brasília, Brasil³

Autor correspondente

Cristiane de Cássia Bergamaschi

Universidade de Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brasil

E-mail: cristiane.motta@prof.uniso.br

Resumo

Antibióticos podem desencadear um evento adverso raro conhecida como reação medicamentosa com eosinofilia e sintoma sistêmico (do inglês *Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS). Trata-se de um quadro grave caracterizado pela presença de eosinofilia e erupção cutânea aguda que pode evoluir a óbito ou deixar sequelas importantes na ausência de um diagnóstico precoce. A partir de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibilizou um sistema de notificação de eventos adversos aos medicamentos, conhecido como VigiMed. Este estudo investigou a associação entre as notificações de DRESS e o uso de antibióticos por meio do acesso ao banco de dados de farmacovigilância da Anvisa. Trata-se de uma análise das notificações de eventos adversos registradas no VigiMed entre 1 de dezembro de 2018 e 31 de dezembro de 2022. Calculou-se como medida de associação o *Reporting Odds Ratio* (ROR) com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para investigar a associação entre os antibióticos e a DRESS. Foram consideradas 160.101 notificações de eventos adversos aos medicamentos, com 136 casos suspeitos de DRESS. Quando comparada com outras classes de medicamentos, a frequência da suspeita de DRESS foi estatisticamente significativa em relação ao uso de qualquer antibiótico (ROR: 4,8; IC 95%: 3,3-7,0), meropenem (ROR: 13,0; IC 95%: 8,0-21,0), vancomicina (ROR: 11,5; IC 95%: 7,4-17,6), ampicilina (ROR: 6,8; IC 95%: 2,1-21,8), amoxicilina (ROR: 4,7; IC

95%: 1,5-15,0), cefepima (ROR: 4,3; IC 95%: 1,3-13,6), piperacilina+tazobactam (ROR: 2,5; IC 95%: 1,1-5,8) e ceftriaxona (ROR: 2,4; IC 95%: 1,1-5,1). Não foi encontrada significância estatística entre DRESS e o uso de oxacilina (ROR: 2,7; IC 95%: 0,7-11,1). Observou-se associação entre notificação de DRESS e o uso de antibióticos, com destaque especial para aqueles de uso rotineiro no contexto hospitalar. Embora haja risco potencial de subnotificações ou de causalidade não atribuída, as informações geradas são úteis para análises de reações adversas raras. Dada a gravidade dos achados, novos estudos realizados por parte das agências reguladoras, permitirão coleta de informações mais precisas sobre esta reação adversa.

Palavras-Chave: Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos. Antibióticos. Farmacovigilância. Brasil.

Introdução

Reação adversa a medicamento (RAM) é comum na rotina dos serviços de saúde, sendo a frequência elevada motivada pelo número de medicamentos utilizados pelo paciente, pelo número de doenças e desconhecimento profissional (1). Embora os medicamentos desempenhem papel fundamental na promoção da saúde, podem desencadear reações adversas que contribuem para o aumento dos custos do sistema de saúde. As reações adversas aos medicamentos são uma das principais causas de hospitalização, podendo resultar em casos graves, complicações temporárias ou permanentes ou evoluir para óbito. Nos Estados Unidos e no Canadá, elas respondem por aproximadamente 4,2% a 30% das admissões hospitalares (48, 49).

A DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) foi descrita pela primeira vez em 1950, pelo médico Bernard H. Chaiken, em um paciente em uso de anticonvulsivantes (32). Os dados de incidência da DRESS são imprecisos e na população em geral, estima-se uma incidência anual entre 0,9 a 1 caso por 100 mil habitantes (22, 35). É uma reação adversa rara que pode ocorrer em crianças, embora seja mais frequente em adultos, independente do sexo (33).

Em geral, a DRESS é uma reação tardia observada entre três semanas e três meses de uso de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbamazepina lamotrigina, dapsona, alopurinol, minociclina, abacavir, nevirapina e alguns antibióticos (33) como os betalactâmicos, azitromicina, levofloxacino, minociclina, sulfonamidas e vancomicina (37).

O quadro costuma ser reversível, com baixa incidência de dano quando ocorre a suspensão oportuna do uso do medicamento e tratamento com corticosteroides tópicos ou sistêmicos. Entretanto, pode evoluir a morte por falência múltipla de órgãos, insuficiência hepática, hemorragia pulmonar, necrose e sepse (36, 37).

Como critérios para diagnosticar a DRESS destacam-se erupção cutânea aguda; febre com temperatura acima de 38°C; presença de pelo menos uma anormalidade laboratorial como linfócitos acima ou abaixo do normal, plaquetopenia e eosinofilia; envolvimento de mais de um órgão interno; linfonodos aumentados em mais de dois sítios/locais; e hospitalização (33).

Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) do Brasil, criou o sistema Notivisa para receber as notificações de eventos adversos aos medicamentos (2). Em 2018, seguindo a orientação da Organização Mundial da Saúde, o Notivisa foi substituído pelo VigiMed, nome dado para o sistema *VigiFlow*, utilizado para o recebimento e monitoramento das notificações de eventos adversos (25). Ao final de 2021, a Anvisa disponibilizou o acesso aberto para consulta ao VigiMed. Este sistema recebe notificações de eventos adversos feitas por profissionais da saúde, cidadãos, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos clínicos, na qual predomina o sistema de notificação voluntária.

Até o momento não foram encontrados estudos que reportaram a frequência de suspeita de DRESS no Brasil. Além disso, deve-se considerar que a natureza tardia desta reação pode dificultar seu diagnóstico e a coleta de informações necessárias para a sua notificação, o que reforça a importância de estudar este tema. Embora DRESS seja uma reação adversa, optou-se neste estudo, empregar o termo evento adverso ao medicamento devido à ausência de análise de causalidade das notificações registradas no banco de dados utilizado. O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre as suspeitas de casos de DRESS e o uso de antibióticos, por meio do acesso ao banco de dados de farmacovigilância da Anvisa.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de uma análise de desproporcionalidade, também conhecida como análise de caso/não-caso (28). Estratégia usada para captar a desproporcionalidade de reações adversas aos medicamentos em bancos de farmacovigilância. A análise tem como princípio comparar a frequência de uma RAM em um medicamento ou grupo farmacológico de interesse (caso) com a frequência desta reação entre os demais medicamentos (não-caso).

Fontes de dados

Os dados foram obtidos no VigiMed, nome brasileiro dado para o sistema *VigiFlow*, utilizado pela Organização Mundial da Saúde para o recebimento das notificações das suspeitas de RAM (29). Foram investigados e analisados os relatórios “VigiMed_Notificações.csv”,

“VigiMed_Reacoes.csv” e “VigiMed_Medicamentos.csv”. Os dados foram pareados pela identificação da notificação.

Os dados apresentados neste estudo reportam as datas entre 01 de dezembro de 2018 e 31 de dezembro de 2022. Os dados de notificação do mês de dezembro de 2018 foram agrupados ao ano de 2019.

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos todos os registros disponíveis no VigiMed, sendo os antibióticos categorizados pela Anatomia Terapêutica Química (*Anatomical Therapeutic Chemical* – ATC, preconizado pela Organização Mundial da Saúde. Os antibióticos foram classificados com o código ATC J01. Registros duplicados e/ou com informações sobre eventos não relacionados a medicamentos foram excluídos.

Variáveis

Consideramos como variável de desfecho a ocorrência da DRESS, descrita no dicionário MedDRA com o código “10058919” e no código CID-11 como “EH65”.

A principal variável independente estudada foi a utilização de qualquer antibiótico. Outras variáveis incluídas na análise foram: ano de ocorrência das notificações (entre 2019 e 2022); sexo (feminino ou masculino); faixa-etária (crianças, adultos e idosos); e região (Centro-Oeste, Norte, Nordeste, Sudeste e Sul).

Análise estatística

As características das notificações de suspeita de DRESS foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa. As proporções foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor p foi menor que 0,05.

Foi usado o teste de regressão logística binária (bruta) e multivariável (ajustada) para investigar a associação entre antibióticos e DRESS, com o cálculo de *Reporting Odds Ratio* (ROR), seguido do intervalo de confiança de 95% (IC 95%). ROR tem uma interpretação semelhante ao *odds ratio* e permite destacar potenciais sinais de segurança em farmacovigilância. Todas as variáveis foram incluídas na análise de regressão logística multivariada. Uma associação foi considerada estatisticamente significativa se o limite inferior do IC de 95% estivesse acima de 1,0 (50).

A frequência ocorrência de DRESS foi estratificada por sexo (masculino ou feminino), faixa etária (criança, adulto ou idoso), ano (2019, 2020, 2021 2022), região (Nordeste, Sudeste,

Centro-oeste, Norte e Sul), uso de qualquer antibiótico (sim ou não) e para cada antibiótico em específico.

Análise de sensibilidade foi realizada a fim de contornar o efeito do excesso de notificações relacionadas às vacinas da Covid-19. Desta forma, procedeu-se as mesmas análises estatísticas citadas com a exclusão das notificações de eventos adversos relacionados a vacina, a fim de atestar a confiabilidade do dado. Todas as análises foram executadas no software STATA, versão 14.2.

Aspectos éticos

O estudo foi pautado em dados secundários não nominais, de acesso público, e de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012, o qual dispensa apreciação no Comitê de Ética em Pesquisa e do preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

As principais características das notificações de reações adversas no Brasil entre 2019 e 2022 estão descritas na Tabela 2. Foram consideradas 160.101 notificações, sendo 17.020 notificações de eventos adversos para os antibióticos e 136 casos suspeitos de DRESS registrados neste período. Observou-se maior registro de casos suspeitos de DRESS no ano de 2020 (0,20%) e na região Nordeste (0,28%). Da mesma forma, os casos suspeitos de DRESS foram mais frequentes em indivíduos adultos e homens. Dentre o total de notificações recebidas, em torno de 11% foram motivadas por qualquer antibiótico, com destaque para notificações de uso de meropenem, vancomicina e ampicilina.

A frequência de DRESS devido ao uso de qualquer medicamento pode ser considerada baixa em todo o período (0,08%; IC 95%: 0,07 a 0,09%). Observou-se maior relato de DRESS devido ao uso de quaisquer antibióticos com frequência de notificações de 0,39% (IC 95%: 0,31 a 0,50%).

A Tabela 3 apresenta os resultados das regressões logísticas brutas e ajustadas que investigou a associação entre DRESS e fatores demográficos. O ano 2021, a região Centro-Oeste, as crianças e indivíduos do sexo feminino foram categorias de referência por apresentarem a menor frequência de DRESS. Quanto aos antibióticos, a categoria de referência foi a ausência do produto em análise. A região Norte foi suprimida da análise, pois não houve notificação de DRESS no período. Na análise ajustada, houve maior frequência de ocorrência de suspeita de DRESS nos anos de 2019 e 2020, na região Nordeste, e em homens adultos. Com exceção da

oxacilina, todos os antibióticos se associaram à DRESS, com destaque à vancomicina, meropenem e ampicilina.

Tabela 2. Caracterização das notificações de eventos adversos incluídos na análise e a ocorrência de DRESS.

Variáveis	Total de notificações n (%)	DRESS n (%)	Valor p
Faixa-etária			0,757
Crianças	9.793 (7.21)	9 (0.09)	
Adultos	85.663 (63.09)	84 (0.10)	
Idosos	40.328 (29.70)	34 (0.08)	
Sexo			0,004
Feminino	90.410 (61.90)	64 (0.07)	
Masculino	55.655 (38.10)	65 (0.12)	
Ano de ocorrência			<0,001
2019	10.112 (6.65)	19 (0.19)	
2020	19.622 (12.90)	39 (0.20)	
2021	66.737 (43.89)	29 (0.04)	
2022	55.595 (36.56)	45 (0.08)	
Região de ocorrência			0,001 (e)
Norte	1.399 (1.61)	0 (0.00)	
Nordeste	11.982 (13.80)	33 (0.28)	
Sudeste	55.630 (64.07)	69 (0.12)	
Sul	10.586 (12.19)	11 (0.10)	
Centro-Oeste	7.231 (8.33)	6 (0.08)	
Antibióticos suspeitos			
Qualquer antibiótico	17.020 (10.63)	67 (0.39)	<0,001
Vancomicina	2.570 (1.61)	33 (1.28)	<0,001 (e)
Ceftriaxona	2.346 (1.47)	7 (0.30)	0,004 (e)
Piperacilina+tazobactam	1.787 (1.12)	7 (0.39)	0,001 (e)
Meropenem	1.469 (0.92)	25 (1.70)	<0,001 (e)
Amoxicilina	830 (0.52)	3 (0.36)	0,034 (e)
Cefepima	544 (0.34)	3 (0.55)	0,011 (e)
Ampicilina	439 (0.27)	3 (0.68)	0,006 (e)
Oxacilina	466 (0.29)	2 (0.43)	0,060 (e)

Fonte: Elaboração própria.

Nota: O total de notificações observadas não somam 100% das notificações (160.101), pois há dados faltantes não preenchidos no sistema VigiMed.

Tabela 3. Fatores associados à DRESS obtidos da regressão logística multivariada.

Características	ROR* (IC 95%)	Valor p	ROR**(IC 95%)	Valor p
Ano de ocorrência		<0,001		<0,001
2019	4,3 (2,4; 7,7)		3,3 (1,7; 6,2)	
2020	4,6 (2,8; 7,4)		2,6 (1,5; 4,4)	
2021	1,0		1,0	
2022	1,9 (1,2; 3,0)		1,2 (0,7; 2,1)	
Região		0,001		0,012
Nordeste	3,3 (1,4; 7,9)		3,1 (1,2; 8,1)	
Sudeste	1,5 (0,6; 3,4)		1,7 (0,7; 4,2)	
Sul	1,3 (0,5; 3,4)		1,5 (0,5; 4,3)	
Centro-Oeste	1,0		1,0	
Faixa-etária		0,753		0,255
Crianças	1,0		1,0	
Adultos	1,1 (0,5; 2,1)		1,3 (0,7; 2,7)	
Idosos	0,9 (0,4; 1,9)		0,9 (0,4; 2,0)	
Sexo		0,005		0,013
Feminino	1,0		1,0	
Masculino	1,7 (1,2; 2,3)		1,6 (1,1; 2,3)	
Antibióticos				
Qualquer antibiótico	8,2 (5,9; 11,5)	<0,001	4,8 (3,3; 7,0)	<0,001
Vancomicina	19,9 (13,4; 29,5)	<0,001	11,5 (7,4; 17,6)	<0,001
Meropenem	24,7 (16,0; 38,3)	<0,001	13,0 (8,0; 21,0)	<0,001
Cefepima	6,6 (2,1; 20,9)	0,001	4,3 (1,3; 13,6)	0,014
Ceftriaxona	3,7 (1,7; 7,8)	0,001	2,4 (1,1; 5,1)	0,028
Piperacilina+tazobactam	4,8 (2,3; 10,3)	<0,001	2,5 (1,1; 5,8)	0,031
Amoxicilina	4,3 (1,4; 13,7)	0,012	4,7 (1,5; 15,0)	0,009
Ampicilina	8,3 (2,6; 26,0)	<0,001	6,8 (2,1; 21,8)	0,001
Oxacilina	5,1 (1,3; 20,8)	0,022	2,7 (0,7; 11,1)	0,172

Fonte: Elaboração própria.

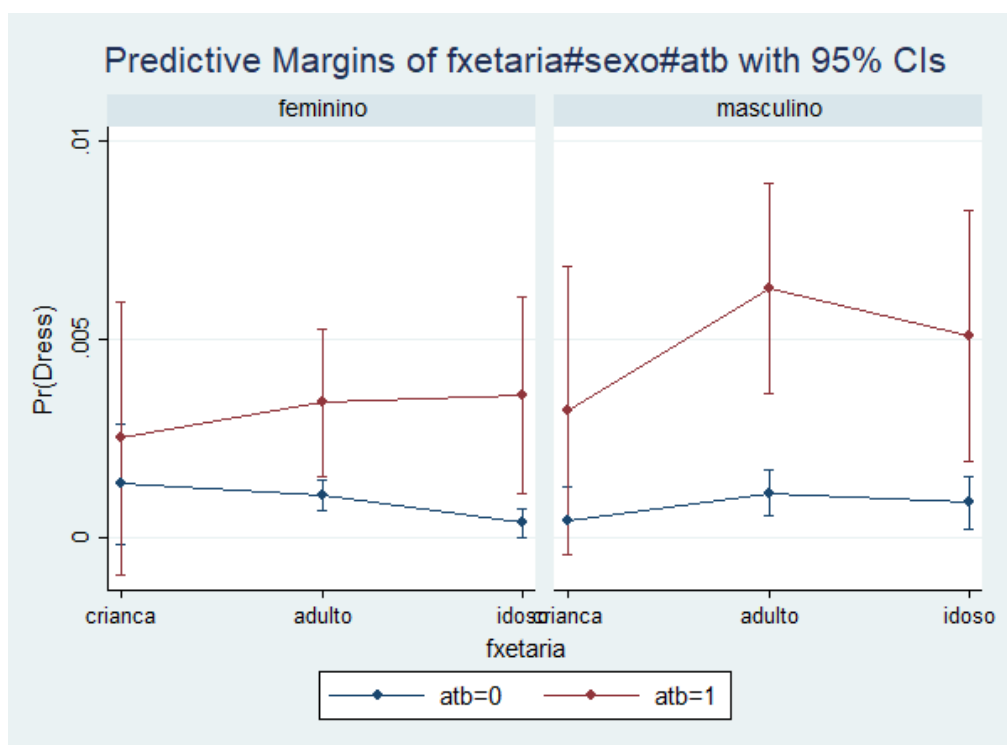
Após análise de regressão logística binária, todas as variáveis foram incluídas na análise multivariada.

Procedeu-se as mesmas análises estatísticas com a exclusão das notificações de eventos adversos relacionados a vacina, a fim de atestar a confiabilidade do dado.

*Reporting Odds Ratio bruto, **Reporting Odds Ratio ajustado, IC 95%: Intervalo de Confiança à 95%.

A Figura 3 apresenta a frequência de suspeita de DRESS estratificada por sexo, faixa etária e uso de qualquer antibiótico. O uso de antibióticos não aumentou a frequência de DRESS em crianças. Os homens adultos e em uso de antibióticos tiveram maior frequência de DRESS comparada aos que não usaram antibióticos. A faixa etária aparenta não influenciar a ocorrência de DRESS entre as pessoas que não utilizaram antibióticos.

Figura 3. Frequência de DRESS de acordo com o sexo e faixa etária, obtidos da regressão logística multivariada.



Fonte: Elaboração própria.

Legenda: atb=0 uso de qualquer medicamento; atb=1 uso de antibiótico

A tabela 4 sintetiza os subgrupos populacionais mais vulneráveis à DRESS, de acordo com o antibiótico investigado. Os doentes apresentam maior frequência de relatos de suspeita de DRESS com os antibióticos vancomicina e meropenem. Em 2020, os homens e mulheres apresentaram maior número de relato de casos de DRESS com o uso de vancomicina e meropenem; e em 2022, as mulheres apresentaram maior relato com o uso de meropenem. A região Sudeste apresentou maior número de casos relacionados a vancomicina e meropenem, independente do sexo; enquanto a região Sul apresentou maior frequência de relato de casos em mulheres que fizeram uso da vancomicina.

O APÊNDICE B apresenta os subgrupos populacionais vulneráveis à DRESS para cada antibiótico investigado. O APÊNDICE C mostra as análises de sensibilidade realizadas na qual observou-se, após exclusão dos relatos de eventos adversos do uso da vacina Covid-19, a manutenção das significâncias estatísticas.

Tabela 4. Síntese dos subgrupos populacionais com maior chance de DRESS por antibiótico investigado, obtidos da regressão logística multivariada.

Subgrupo populacional	Qualquer antibiótico	Meropenem	Vancomicina
Mulheres	+	+	+
Homens	+	+	+
Idosos	+		
Mulheres em 2020		+	+
Homens em 2020	+	+	+
Mulheres em 2022	+	+	
Homens em 2022	+		
Mulheres da região Sudeste	+	+	+
Homens da região Sudeste	+	+	+
Mulheres da região Sul			+

Fonte: Elaboração própria.

Discussão

Principais achados e comparação com a literatura pertinente

O presente estudo avaliou a associação entre DRESS e o uso de antibióticos cujas informações foram coletadas de registros de notificações de eventos adversos aos medicamentos disponíveis no banco de dados brasileiro de farmacovigilância. Foram encontrados 136 casos suspeitos de DRESS, numa frequência de 0,08% do total de notificações de eventos adversos. No período de 2019 a 2022, houve maior frequência de suspeita de DRESS em adultos e do sexo masculino, nos anos 2019 e 2020 e na região Nordeste do Brasil. Também se observou maior frequência desta reação com o uso de qualquer antibiótico, de meropenem, vancomicina, ampicilina, amoxicilina, cefepima, piperacilina+tazobactam e ceftriaxona.

Mulheres e homens apresentaram maior frequência do evento com o uso dos antibióticos vancomicina e meropenem. Em 2020, observou-se maior número de casos suspeitos de DRESS como uso de vancomicina e meropenem, independente do sexo; e em 2022, houve maior suspeita de DRESS em mulheres que usaram meropenem. A região Sudeste apresentou maior número de

casos de DRESS em homens e mulheres devido ao uso de vancomicina e meropenem; e a região Sul apresentou maior número de casos em mulheres que fizeram uso da vancomicina.

Estudo retrospectivo coletou informações de um registro eletrônico de saúde de hospitais nos Estados Unidos, entre 1980 e 2016. Observou-se prevalência de 2,18 casos de DRESS/100.000 pacientes (69 casos de DRESS de um total de 3.2 milhões de pessoas), com maior frequência em mulheres adultas (55%). Os medicamentos associados a reação foram os antibióticos, em especial a vancomicina (39% dos casos); seguido dos betalactâmicos (23% dos casos) e dos anticonvulsivantes (20% dos casos). Os autores sinalizaram que os casos de DRESS permanecem pouco caracterizados nos Estados Unidos (51). No presente estudo, meropenem e vancomicina foram os antibióticos com maior número de casos de DRESS.

A literatura reporta que a ocorrência de DRESS acomete mais os adultos, sem predileção de sexo. Desde que a incidência e os fatores de risco associados à reação podem variar em diferentes populações e contextos, destaca-se sua complexidade e a necessidade de investigações adicionais para entendimento de suas causas e padrões (22).

Estudo multicêntrico que coletou dados do Instituto Coreano de Reações Adversas Cutâneas Graves (do inglês, *Korean Institute of Severe Cutaneous Adverse Reactions - KISCAR*), analisou informações coletadas de 123 pacientes com DRESS devido ao uso de medicamentos. Alopurinol, carbamazepina, dapsona, cefalosporina, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroides e medicamentos para tratamento da tuberculose foram investigados. Quadro clínico mais grave foi observada com o uso da vancomicina, o que pode ser justificado pela característica nefrotóxica deste antibiótico, desencadeando o agravamento da função renal. O aumento da idade esteve envolvido na gravidade clínica desta reação (52).

No presente estudo observou-se maior frequência de suspeita de DRESS nos anos de 2019 e 2020 e na região Nordeste. Importante destacar que no Brasil, em meados de 2017, a Anvisa criou as “Diretrizes Nacional para elaboração de Programas de Gerenciamento do Uso de Antibióticos” que nortearam os programas de gerenciamento do uso racional de antibióticos em hospitais e na atenção básica (53). A partir desta data é provável que os profissionais da saúde estejam mais atentos a importância da notificação de RAM. Também, a região Nordeste do país desempenhou um papel significativo na implantação de centros de farmacovigilância (54). A divergência de conduta entre diferentes instituições de saúde pode contribuir para explicar os resultados encontrados.

Em 2020, o mundo enfrentou a crise global referente a pandemia da covid-19 o que gerou muitas incertezas, especialmente no que diz respeito ao tratamento desta doença. No ambiente hospitalar houve aumento considerável no consumo de antibióticos e, por conseguinte da

resistência bacteriana (55). Neste momento, devido à situação crítica dos cuidados e a sobrecarga de trabalho dos profissionais da saúde, pode ter havido prejuízo no acompanhamento necessário das práticas de controle de infecção (56). Embora fosse esperado também um aumento dos casos de notificação de DRESS no ano de 2021 em função da pandemia, é provável que esse cenário, por outro lado, tenha contribuído para um aumento das subnotificações de eventos adversos.

Limitações e pontos fortes do estudo

O estudo tem limitações inerentes aos estudos de mineração de dados provenientes de sistemas em que predominam as notificações espontâneas, desde que os eventos adversos podem ser subnotificados; e a ausência de história clínica do usuário do medicamento pode prejudicar a análise de causalidade de DRESS com o uso dos antibióticos. Também, o fato de boa parte das notificações encontradas no VigiMed não terem seguimento, inviabiliza a avaliação da causalidade. Por esta razão, os dados analisados tratam-se de suspeitas de RAM sem causalidade atribuída pela autoridade reguladora, desde que são eventos clínicos observados após a utilização de um ou mais medicamentos, mas que não estão necessariamente relacionados com esses medicamentos e nem foram necessariamente causados por eles.

A subnotificação de suspeita da ocorrência de eventos adversos no ambiente hospitalar, por exemplo, pode sofrer influência de fatores como o uso de outros medicamentos que podem provocar reações cutâneas, a presença de sintomas que podem ser confundidos com outras doenças, ou ausência de informação a respeito do paciente ser alérgico ao medicamento (57).

O presente estudo analisou associação entre a notificação de suspeita de DRESS com destaque para antibióticos de uso rotineiro no contexto hospitalar. O acesso ao banco de dados da Anvisa possibilitou analisar dados brasileiros a respeito das notificações de suspeita desta reação adversa. Não encontramos na literatura pesquisada, publicação de relatos de dados brasileiros a respeito desta reação. Apesar da DRESS ser de rara ocorrência, casos mais graves podem resultar em disfunção de órgãos e em alguns casos, levar o paciente ao óbito (37).

A análise de desproporcionalidade comparou a presença do evento adverso no grupo de antibióticos em comparação aos demais grupos farmacológicos, proporcionando combinações estatísticas entre os antibióticos e a DRESS. Esta análise tem se mostrado eficaz para a detecção precoce de sinais em farmacovigilância, especialmente para eventos adversos raros (58). A medida ROR é frequentemente utilizada neste tipo de análise (59).

Implicações para a prática clínica e para a pesquisa

Esse estudo demonstra a importância do monitoramento do uso de antibióticos, principalmente de contexto hospitalar, pois embora essa classe desempenhe papel fundamental

no tratamento de infecções bacterianas, pode desencadear respostas imunológicas em um pequeno subconjunto de pacientes susceptíveis.

Embora DRESS, Steven Johnson e necrose epidérmica tóxica podem ser induzidas pelos mesmos medicamentos, estas doenças possuem características específicas que permitam que sejam diferenciadas. Desta forma, para o bom diagnóstico, o profissional precisa ter familiaridade para identificá-las e assim, tratá-las adequadamente (60). O critério proposto pelo Registro Internacional de Reações Cutâneas Adversas Graves (do inglês, *International Registry of Serious Adverse Cutaneous Reactions* - RegiSCAR) ajuda estabelecer o diagnóstico de DRESS por meio da análise de pontuações dos achados clínicos e laboratoriais, norteando e agilizando o prognóstico (61), o que pode proporcionar oportunidades de tratamento otimizadas.

DRESS é uma reação rara e tardia o que pode dificultar o seu diagnóstico e/ou a identificar o medicamento que a causou. O diagnóstico tardio pode agravar o quadro desta doença necessitando de hospitalização e/ou seu prolongamento (62). Em casos graves, a reação pode resultar em disfunção de órgãos como fígado e rins, manifestando-se com agravamento clínico e, em casos extremos, culminando em óbito (63).

A DRESS faz parte de uma lista de priorização de sinais de segurança conhecida como lista de eventos médicos designados (do inglês, *Designated Medical Events* - DME). Ela é utilizada pela Agência Europeia de Medicamentos, assim como pelos Estados-Membros, para identificar notificações de suspeitas de reação adversa que merecem atenção especial, independentemente dos critérios estatísticos utilizados para priorizar revisões de segurança. Esta lista funciona como uma rede de segurança para garantir que sinais não sejam negligenciados (64).

Possíveis fatores de risco para o desenvolvimento desta reação incluem o histórico genético de processos alérgicos ou predisposição de uma classe farmacológica (65). Desta forma, pesquisas futuras podem melhor elucidar os fatores de risco que contribuem para maior susceptibilidade ao desenvolvimento da DRESS

Os resultados desta pesquisa podem contribuir para aumentar a conscientização de profissionais de saúde, pacientes e cuidadores acerca dos riscos associados ao uso dos antibióticos estudados. A sensibilização, especialmente entre os profissionais de saúde, para a importância da notificação de eventos adversos aos medicamentos é uma iniciativa que deve ser encorajada de forma consistente, a fim de contribuir para a recolha de eventos raros. O desenvolvimento de estratégias a exemplo das diretrizes clínicas alertarem para de prevenção, identificação e manejo de DRESS, pode melhorar a segurança do uso desta classe de medicamentos.

Verificou-se associação entre o uso de antibióticos, com destaque para os de uso rotineiro no contexto hospitalar, e a suspeita de casos de DRESS. Este estudo confirma a factibilidade em usar um banco de dados brasileiro de farmacovigilância na investigação de eventos adversos raros. Apesar do risco potencial de subnotificações, as informações geradas são úteis para análises de reações adversas de frequência rara e de alta gravidade, bem como levantamento de novas hipóteses. Dada a gravidade do DRESS, estudos futuros podem ser conduzidos por agências reguladoras para investigação e monitoramento adicionais desta reação adversa ao medicamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antibióticos desempenham um papel crucial no tratamento das infecções, especialmente em ambientes hospitalares, onde a gravidade dos casos é elevada; e além disso, na prevenção de complicações adicionais.

O presente estudo, baseado em dados do VigiMed, analisou a associação entre os casos suspeitos de DRESS e o uso de antibióticos, com ênfase naqueles comumente utilizados em ambientes hospitalares. Os resultados encontrados validam a viabilidade de utilizar dados brasileiros de farmacovigilância para investigar reações adversas raras.

Apesar do risco potencial de subnotificação ou de causalidade não atribuída, indicando eventos médicos observados após o uso de medicamentos, mas não necessariamente relacionados a eles, as informações coletadas são valiosas para análises de reações adversas e a formulação de novas hipóteses.

Dada a gravidade dos achados, novos estudos realizados por parte das agências reguladoras, permitirão coleta de informações mais precisas sobre esta reação adversa.

REFERÊNCIAS

1. Torres M, Olmos É. Reacciones medicamentosas severas. Síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS. *Acta Médica Colombiana*. 2022;38(2):76-82.
2. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. Evolution and key elements of the Brazilian pharmacovigilance system: a scoping review beginning with the creation of the Brazilian Health Regulatory Agency. *Cad Saude Publica*. 2018;34(10):e00000218.
3. World Health Organization (WHO)2024 [Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>].
4. Leal MM, Sanz MM, Ferrando JRC, Martinez-Martinez F. A comparative analysis of the pharmacovigilance systems of Brazil, Spain, the European Union and the United States based on the information provided by their regulatory agency websites. *Daru*. 2019;27(1):379-87.
5. Funabashi M, Gorrell LM, Pohlman KA, Bergna A, Heneghan NR. Definition and classification for adverse events following spinal and peripheral joint manipulation and mobilization: A scoping review. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270671.
6. Organización Mundial de la Salud Uppsala Monitoring Centre; Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de farmacovigilancia. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre/Organización Mundial de la Salud2022 [Available from: <https://who-umc.org/>].
7. Brasil, Resolução nº 4 de 10 Fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registros de medicamentos de uso humano. [cited 2023 10/11]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html.
8. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1972;498:1-25.
9. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, Altman R, Rensi S. A New Era in Pharmacovigilance: Toward Real-World Data and Digital Monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1197-202.
10. Bohomol E, Ramos LH. [Medication errors: importance of notification in the management of patient safety]. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(1):32-6.
11. Bihan K, Lebrun-Vignes B, Funck-Brentano C, Salem JE. Uses of pharmacovigilance databases: An overview. *Therapie*. 2020;75(6):591-8.

12. Paine MF. Therapeutic disasters that hastened safety testing of new drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(4):430-4.
13. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. Histoire de la pharmacovigilance. *Therapies.* 2016;71(2):123-8.
14. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):744-7.
15. González JC, Arango VE, Einarson TR. Contribution of Latin America to pharmacovigilance. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7-8):1394-99.
16. Cosendey MA, Bermudez JA, Reis AL, Silva HF, Oliveira MA, Luiza VL. [Pharmaceutical care in primary health care: the experience of 3 Brazilian States]. *Cad Saude Publica.* 2000;16(1):171-82.
17. Mastroianni PdC, Lucchetta RC. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. *Revista De Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada.* 2011;32:127-32.
18. Brasil, Lei nº6.360, de 23 de ZSetembro de 1976, Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. [cited 2024 15/03]. Available from: <https://presrepublica.jusbrasil.com.br/legislacao/104159/lei-6360-76>.
19. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: a scoping review. *J Pharm Policy Pract.* 2016;9:3.
20. Leskur D, Bozic J, Rusic D, Seselja Perisin A, Cohadzic T, Pranic S, et al. Adverse drug reaction reporting via mobile applications: A narrative review. *Int J Med Inform.* 2022;168:104895.
21. Política Nacional de Medicamentos. *Revista de Saúde pública.* 2000;34.
22. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-53.
23. Dainesi S. [How to cooperate in the implementation of a drug surveillance program in our country?]. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2005;51(4):186.
24. Montane E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc).* 2020;154(5):178-84.
25. Vogler M, Ricci Conesa H, de Araújo Ferreira K, Moreira Cruz F, Simioni Gasparotto F, Fleck K, et al. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharmaceut Med.* 2020;34(5):327-34.

26. Thomas F, Abiri OT, Komeh JP, Conteh TA, Bah AJ, Kanu JS, et al. Inconsistent Country-Wide Reporting of Adverse Drug Reactions to Antimicrobials in Sierra Leone (2017-2021): A Wake-Up Call to Improve Reporting. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6).
27. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária2022 [cited 2022. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>].
28. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie*. 2019;74(2):225-32.
29. Monitoração da segurança de medicamento Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS)2005 [Available from: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>].
30. Malikova MA. Practical applications of regulatory requirements for signal detection and communications in pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620909614.
31. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(5):929-48.
32. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med*. 1950;242(23):897-8.
33. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019;68(3):301-8.
34. Ramirez GA, Della-Torre E, Tresoldi M, Scarpellini P, Ciceri F, Dagna L, Yacoub MR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1190-2.
35. Muller P, Dubreil P, Mahe A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, Strobel M. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol*. 2003;13(5):478-81.
36. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373-9.
37. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;77(3):275-89.
38. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):459-65.
39. Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, Rerknimitr P, Pongprutthipan M, Ruxrungtham K. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and

systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int.* 2016;65(4):432-8.

40. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):1083-4.

41. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156(3):609-11.

42. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HL, Solé D. [Allergic drug reactions]. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(4):259-66.

43. Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4(5):411-9.

44. Martins JC, Seque CA, Porro AM. Clinical aspects and therapeutic approach of drug-induced adverse skin reactions in a quaternary hospital: a retrospective study with 219 cases. *An Bras Dermatol.* 2022;97(3):284-90.

45. Alghadeer S, Aljuaydi K, Babelghaith S, Alhammad A, Alarifi MN. Self-medication with antibiotics in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2018;26(5):719-24.

46. Sweileh WM. Global research publications on irrational use of antimicrobials: call for more research to contain antimicrobial resistance. *Global Health.* 2021;17(1):94.

47. Pereira JQ, Silva MT, Galvao TF. Use of antibiotics by adults: a population-based cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(5):407-13.

48. Sendekie AK, Kasahun AE, Limenh LW, Dagnaw AD, Belachew EA. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalised patients: prospective matched nested case-control study in Ethiopia. *BMJ Open.* 2023;13(6):e073777.

49. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):136-47.

50. Patino CM, Ferreira JC. Confidence intervals: a useful statistical tool to estimate effect sizes in the real world. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):565-6.

51. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):633-40.

52. Sim DW, Yu JE, Jeong J, Jung J-W, Kang H-R, Kang DY, et al. Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS syndrome. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019;28(6):840-8.
53. Brasil, Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde Brasília 2017 [cited 2023 24/11]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude.pdf>.
54. Coelho HL, Arrais PS, Gomes AP. [Ceara State Pharmacovigilance System: a year of experience]. *Cad Saude Publica*. 1999;15(3):631-40.
55. Rizvi SG, Ahammad SZ. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 2):150873.
56. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortes MF, Costa SF, Guimaraes T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022;50(1):32-8.
57. Silva DC, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CF, Shibata AR, Troster EJ. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. *BMJ Open*. 2013;3(2).
58. Agência Europeia de Medicamentos Rastreo de reações adversas em EudraVigilance2022 [cited 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf
59. Huang L, Guo T, Zalkikar JN, Tiwari RC. A Review of Statistical Methods for Safety Surveillance. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(1):98-108.
60. Barbaud A. [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(8-9):635-44.
61. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673.
62. Miller Quidley A, Bookstaver PB, Gainey AB, Gainey MD. Fatal clindamycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):e387-92.
63. Nguyen M, Chen YC, Tartar D. Characteristics of patients hospitalized for Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) at a Level 1 trauma center. *Dermatol Online J*. 2019;25(12).

64. Aakjaer M, De Bruin ML, Kulahci M, Andersen M. Surveillance of Antidepressant Safety (SADS): Active Signal Detection of Serious Medical Events Following SSRI and SNRI Initiation Using Big Healthcare Data. *Drug Saf.* 2021;44(11):1215-30.
65. Wu X, Yang F, Chen S, Xiong H, Zhu Q, Gao X, et al. Clinical, Viral and Genetic Characteristics of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) in Shanghai, China. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(4):401-5.

APÊNDICE A: Artigo científico submetido ao periódico *Pharmacoepidemiology and drug safety*.

Title: Antibiotics and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): analysis of Brazilian pharmacovigilance registries

Authors:

Marcelo Bueno de Camargo¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9045-7677>)

Inês Ribeiro-Vaz² (<https://orcid.org/0000-0002-3442-815>)

Cristiane de Cássia Bergamaschi¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6608-1806>)

Marcus Tolentino Silva³ (<https://orcid.org/0000-0002-7186-9075>)

Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, University of Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brazil¹

Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal²

University of Brasília (UNB), Brasília, Brazil³

Corresponding author:

Cristiane de Cássia Bergamaschi

University of Sorocaba, Sorocaba, State of São Paulo, Brazil

E-mail: cristiane.motta@prof.uniso.br

Funding statement: None

Conflict of interest disclosure: None

Ethics approval statement: Not applicable

Patient consent statement: Not applicable

Abstract

Antibiotics can trigger a rare adverse event known as Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). This is a serious condition characterized by the presence of eosinophilia and an acute skin rash that can lead to death or produce sequela in the absence of an early diagnosis. In 2020, the National Health Surveillance Agency (Anvisa) made available a system for reporting adverse drug events, known as VigiMed. The present study investigated the association between DRESS notifications and the use of antibiotics by searching the Anvisa

pharmacovigilance database. The study provides an analysis of adverse event reports registered on VigiMed between 01 December, 2018 and 31 December, 2022. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was used to identify cases of DRESS, the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system was used to distinguish antibiotic reports, and International Common Denomination names were used to differentiate some selected antibiotics. Reporting Odds Ratio (ROR), with respective 95% confidence intervals (95% CI), was calculated as a measure of the association between antibiotics and DRESS. A total of 160,101 reports of adverse drug events were analyzed, with 136 suspected cases of DRESS. Compared with other drug classes, the frequency of suspected DRESS was statistically significant for the use of any antibiotic (ROR: 4.8; 95% CI: 3.3-7.0), meropenem (ROR: 13.0; 95% CI: 8.0-21.0), vancomycin (ROR: 11.5; 95% CI: 7.4-17.6), ampicillin (ROR: 6.8; 95% CI: 2.1-21.8), amoxicillin (ROR: 4.7; 95% CI: 1.5-15.0), cefepime (ROR: 4.3; 95% CI: 1.3-13.6), piperacillin+tazobactam (ROR: 2.5; 95% CI: 1.1-5.8) and ceftriaxone (ROR: 2.4; 95% CI: 1.1-5.1). No statistically significant association was found between DRESS and the use of oxacillin (ROR: 2.7; 95% CI: 0.7-11.1). An association between DRESS reports and the use of antibiotics was observed, especially for those routinely used in the hospital setting. Although there is a potential risk of underreporting or unattributed causality, the information gleaned in this study is useful for analyzing rare adverse reactions. Given the seriousness of the findings, further studies should be carried out by regulatory agencies allowing the collection of more accurate information about this adverse reaction.

Keywords: Drug Hypersensitivity Syndrome. Antibiotics. Pharmacovigilance. Brazil.

Introduction

Adverse drug reaction (ADR) is common in routine practice of health services, with the high incidence exacerbated by the large number of drugs used by patients, number of diseases and low level of knowledge held by professionals (1). Although drugs play a key role in promoting health, they can also trigger adverse reactions and increase costs to health systems. ADR are one of the leading causes of hospital admissions and can result in severe cases, temporary or permanent complications, and even death. In North America and Canada, ADRs account for 4.2%-30% of all hospital admissions (2, 3).

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) was first described in 1950 by the physician Bernard H. Chaiken in a patient using anticonvulsants (4). Data available on DRESS incidence are imprecise, but annual incidence in the general population is

estimated at 0.9-1 case per 100,000 population (4, 5). The syndrome is a rare adverse reaction which, although occurring in children, is more prevalent in adults, irrespective of sex (6).

DRESS is a delayed reaction observed between 3 weeks and 3 months after use of carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, oxcarbazepine, dapsone, allopurinol, minocycline, abacavir, nevirapine and some antibiotics (6), such as β -lactams, azithromycin, levofloxacin, minocycline, sulfonamide and vancomycin (7).

The condition is usually reversible and has low incidence of sequela with prompt discontinuation of the drug and treatment using topical or systemic corticosteroids. However, the syndrome can result in death due to multiple organ dysfunction, liver failure, lung hemorrhage, necrosis and sepsis (7, 8).

Diagnostic criteria for DRESS include acute rash; fever $>38^{\circ}\text{C}$; presence of at least one laboratory abnormality, such as lymphocyte level above or below normal, low platelets or eosinophilia; involvement of more than one internal organ; enlarged lymph nodes at more than two sites/locations; and hospitalization (6).

In 2001, the Brazilian Health Surveillance Agency (Anvisa) implemented the Notivisa system to register cases of reported ADR (9). In 2018, following guidance from the World Health Organization (10), Notivisa was superseded by VigiMed, the Brazilian denomination for the VigiFlow system, employed to receive and monitor adverse event reports (11). In late 2021, the Anvisa provided free access to VigiMed. This system registers reports of adverse events made by health professionals, citizens, medication registration holders and entities running clinical trials, predominantly under the voluntary reporting framework.

At the time of writing, no similar studies reporting frequency of suspected DRESS cases in Brazil were found. Moreover, it is noteworthy that the delayed nature of this reaction can hamper diagnosis and collection of the necessary information to report the problem, underscoring the need for further investigation of this issue. Although DRESS is an adverse reaction, the term adverse drug event was adopted in the present study given the absence of analysis of causality of the cases registered on the database searched. The objective of this study was to investigate the association between suspected DRESS cases and antibiotics use by searching the Brazilian pharmacovigilance database.

Methods

Study design

A disproportionality analysis, also known as case-non-case study, was conducted (12). This is a strategy employed to analyze the disproportionality of ADR reports in

pharmacovigilance databases. This type of analysis compares the rate of adverse reactions to a particular drug (or class of interest) (case) with that of the same reaction for other drugs (non-case).

Data sources

Data were obtained from the VigiMed, the Brazilian denomination for the VigiFlow system, used by the World Health Organization to register reports of suspected ADRs (13). The reports retrieved from the system and analyzed were “VigiMed_Notificações.csv”, “VigiMed_Reacoes.csv” and “VigiMed_Medicamentos.csv”. Data were matched by notification identification.

The present study reports data for the period spanning from 01 December 2018 to 31 December 2022. The data for reports made in December 2018 were grouped with the 2019 dataset.

Eligibility criteria

All recorded reports available on the VigiMed were included, with antibiotics categorized by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), recommended by the WHO. Antibiotics were classified using the ATC J01 code. Duplicate records and/or those containing information on non-drug related events were excluded.

Variables

The outcome variable was the occurrence of DRESS, as defined in the MedDRA dictionary as code “10058919” and by the ICD-11 as “EH65”. The primary independent variable was the use of any type of antibiotic. Other variables included in the analysis were sex, age group, year, and region.

Statistical analysis

The characteristics of the reports of suspected DRESS were expressed as absolute and relative frequency. Proportions were compared using the chi-square test or Fisher’s exact test. Differences were considered significant for p -value < 0.05 .

Binary logistic regression (crude) and multivariate logistic regression (adjusted) tests were employed to investigate the association between antibiotics and DRESS, with calculation of Reporting Odds Ratio (ROR), followed by 95% confidence interval (95% CI). ROR can be interpreted similarly to Odds Ratio and enables pharmacovigilance signals of safety to be

highlighted. All variables were included in the multivariate logistic regression model analysis. Associations were considered statistically significant for lower bound of the 95% CI >1.0 (14) .

DRESS frequency was stratified by sex (male or female), age group (child, adult or older adult), year (2019, 2020, 2021 or 2022), region (Northeast, Southeast, Mid-west, North and South), use of any antibiotic (yes or no) and each specific antibiotic.

Sensitivity analysis was performed to compensate for the effect of over reporting related to COVID-19 vaccines. Thus, in order to ensure reliability of this information, the same statistical analyses were run after excluding vaccine-related adverse event reports. All analyses were carried out using the software STATA, version 14.2.

Ethical aspects

This study was based on secondary, non-nominal data available in the public domain, and complied with National Board of Health Resolution (CNS) no. 466 of 12th December, 2012, waiving the need for approval by the Research Ethics Committee and Free and Informed Consent forms.

Results

The main characteristics of the adverse reaction reports in Brazil between 2019 and 2022 are presented in Table 1. Of the total 160,101 reports registered over the period, 17,020 were adverse events for antibiotics and 136 were suspected cases of DRESS. The highest number of notifications suspected DRESS cases was recorded in 2020, in adults and males and for the Northeast region. Of the total reports received, around 11% were attributed to some kind of antibiotic. Suspect DRESS cases were more frequent with the use of meropenem, vancomycin and ampicillin.

Reports of suspected DRESS due to the use of any kind of drug were low over the period (0.08%; 95% CI: 0.07 to 0.09%). The highest DRESS report was associated with the use of any kind of antibiotic, with a reporting frequency of 0.39% (95% CI: 0.31 to 0.50%).

The results of crude and adjusted logistic regressions exploring the association between suspected DRESS and demographic factors are presented in Table 2. The year 2021, the Mid-West region, children, and female gender were the reference categories since they were associated with the lowest DRESS frequency. Regarding antibiotics, the reference category was absence of the product analyzed. The North region was removed from the analysis because no reports of DRESS were made in the area during the period. On the adjusted analysis, there was a higher frequency of occurrence of suspected DRESS in both 2019 and 2020, the Northeast

region, and in male adults. With the exception of oxacillin, all antibiotics were associated with DRESS, predominantly vancomycin, meropenem and ampicillin.

The highest frequency of DRESS was associated with the use of the vancomycin and meropenem. In 2020, both males and females had the highest number of cases with the use of vancomycin and meropenem, whereas in 2022 females had the most cases of suspected DRESS only with the use of meropenem. The Southeast regions accounted for the highest number of cases due to vancomycin and meropenem, irrespective of gender; while the South region had more cases in females in use of vancomycin (Table 3).

Discussion

Main findings and comparison with relevant literature

In the present study, the association between DRESS and antibiotics use was investigated, with case information gathered from adverse drug event reports held on the Brazilian pharmacovigilance database. Overall, 136 suspected cases of DRESS were found, representing 0.08% of all adverse event reports. Reports of suspected DRESS had a higher frequency in both 2019 and 2020 and in the Northeast region. This suspected was also higher among male adults, with use of any antibiotics and use of meropenem, vancomycin, ampicillin, amoxicillin, cefepime, piperacillin+tazobactam and ceftriaxone.

Higher frequency of the event was associated with the use of vancomycin and meropenem, in both males and females. In 2020, the highest number of suspected DRESS cases occurred with the use of vancomycin and meropenem, irrespective of gender. In 2022, the highest number of suspected DRESS cases was associated with use of meropenem in females.

A previous study collected information from electronic health records of hospitals in the United States between 1980 and 2016. DRESS prevalence was 2.18 per 100,000 patients (69 DRESS cases out of 3.2 million individuals), with higher frequency found in adult females (55%). The drugs most commonly associated with the reaction were antibiotics, predominantly vancomycin (39% of cases), followed by β -lactams (23%) and anticonvulsants (20%). The authors noted that DRESS cases remain poorly characterized in the United States (15). In the present study, the highest number of reports of suspected DRESS was with meropenem and vancomycin.

The literature reports that adults are more prone to DRESS, with no predilection for gender. However, the incidence and associated risk factors of the reaction vary for different populations and contexts, conferring adding complexity and the need for additional investigations to elucidate the causes and patterns of the syndrome (4).

Data from the Korean Institute of Severe Cutaneous Adverse Reactions (KISCAR) analysed information on 123 patients with drug-induced DRESS. Allopurinol, carbamazepine, dapsone, cephalosporin, vancomycin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and tuberculosis drugs were investigated. More severe clinical condition was associated with the use of vancomycin, explained by the nephrotoxic nature of this antibiotic, exacerbating renal dysfunction. The clinical severity of the reaction tended to worsen with patient age (16).

In Brazil, around 2017, Anvisa established the “National Guidelines for Devising Management Programs on Antibiotic Use” which guided management programs for rational use of antibiotics in hospitals and primary care (17). Also, the Northeast region of the country played an important role in implementing pharmacovigilance centers (18). These facts may have contributed to greater awareness among health professionals regarding the importance of reporting ADRs and beyond that, disparities in practices among different health institutions may help explain the results found.

In 2020, the world faced the global crisis brought on by the COVID-19 pandemic, leading to much uncertainty, especially with regard to treatment for the disease. There was increased use of antibiotics within hospitals and, as a result, greater bacterial resistance (19). At the time, the critical care situation and overloading of health professionals may have negatively impacted the monitoring of infection control practices (20). Although an increase in reported DRESS cases was also expected in 2021 due to the pandemic, it is likely this scenario led to greater underreporting of adverse events.

Limitations and strengths of the study

This study has limitations inherent to investigations involving data-mining from systems that predominantly register spontaneous reports, with the risk of underreporting of adverse events. The absence of clinical history for users of the drugs can limit the analysis of causality of DRESS and the use of antibiotics. Also, the fact that the majority of reports found on the VigiMed system had no follow-up precluded the assessment of causality. Consequently, the data analyzed pertain to suspected ADRs with no cause attributed by the regulatory authority, because these clinical events are observed after use of one or more drugs, but may not necessarily be linked to or caused by them.

Underreporting of the occurrence of suspected adverse events in the hospital setting, for example, may be influenced by alternative factors such as the use of other drugs that also cause skin eruptions, the presence of symptoms which can be confounded with other diseases, or a lack of information on whether the patient is allergic to the drug (21).

The present study analyzed the potential association of suspected DRESS reports, focusing on the routine use of antibiotics in the hospital setting. Access to the Anvisa database allowed analysis of Brazilian data on suspected reports of this adverse event. A literature search found no previous publications reporting Brazilian data for this event. Although DRESS is a relatively rare occurrence, severe cases can lead to organ dysfunction and, in some cases, patient death (7).

The disproportionality analysis compared the presence of the adverse event for the antibiotics class of drugs compared to other drug classes, yielding statistical information on associations between antibiotics and DRESS. This analytic method has been shown to be effective for early detection of signals in pharmacovigilance, particularly for rare adverse events. The ROR measure is often used in this type of analysis (22, 23).

Implications for clinical practice and research

This study highlights the importance of monitoring antibiotics use, particularly in the hospital setting, because although this drug class plays a pivotal role in treating bacterial infections, antibiotic use can trigger immune responses in a small contingent of susceptible patients.

While DRESS, Steven Johnson and toxic epidermal necrolysis can all be induced by the same drugs, the diseases have specific features which differentiate them. However, for a sound diagnosis, the attending professional needs to be familiar with these conditions in order to properly identify and treat them (24). The diagnostic criteria defined by the International Registry of Serious Adverse Cutaneous Reactions helps establish DRESS diagnosis based on a points analysis of clinical and laboratory findings, guiding and facilitating prognosis (25) which, in turn, can enable treatment to be optimized.

The fact that DRESS is a rare delayed reaction can hinder its diagnosis and/or the identification of which drug induced the syndrome. Delayed diagnosis can aggravate the DRESS condition, causing hospitalization and/or prolonging the syndrome (26). Severe cases can result in involvement of organs, such as the liver and kidneys, with clinical worsening and, in extreme cases, culminating in death (27).

DRESS is part of a list of priority safety signs referred to as the Designated Medical Events (DME) List. The DME is used by the European Medicines Agency and by Member states to identify reports of suspected adverse reaction that warrant special attention, irrespective of the statistical criteria used to prioritize safety reviews. This list serves as a safety net ensuring that signs are not overlooked (28).

Potential risk factors for developing the reaction include the genetic history of allergic reactions or predisposition to a drugs class (29). Future studies can help elucidate the risk factors contributing to greater susceptibility to developing DRESS.

The study results can help increase awareness of health professionals, patients and caregivers about the risk of adverse events associated with the use of the antibiotics investigated. Raising awareness, especially among health professionals, on the importance of reporting adverse drug events is an initiative which should be consistently encouraged, in order to contribute to the collection of rare events. The development of strategies, such as clinical guidelines to warn about the prevention, identification and management of DRESS, can improve the safety of using this class of medications.

Conclusion

The results revealed an association between use of antibiotics, particularly those routinely employed in the hospital setting, and suspected cases of DRESS. The study confirmed the feasibility of employing a Brazilian pharmacovigilance database to investigate adverse drug events. Despite the potential risk of underreporting, the information gleaned is valuable for the analysis of rare adverse events and the formulation of new hypotheses. Given the seriousness of DRESS, future studies can be conducted by regulatory agencies for further investigation and monitoring of this adverse drug reaction.

References

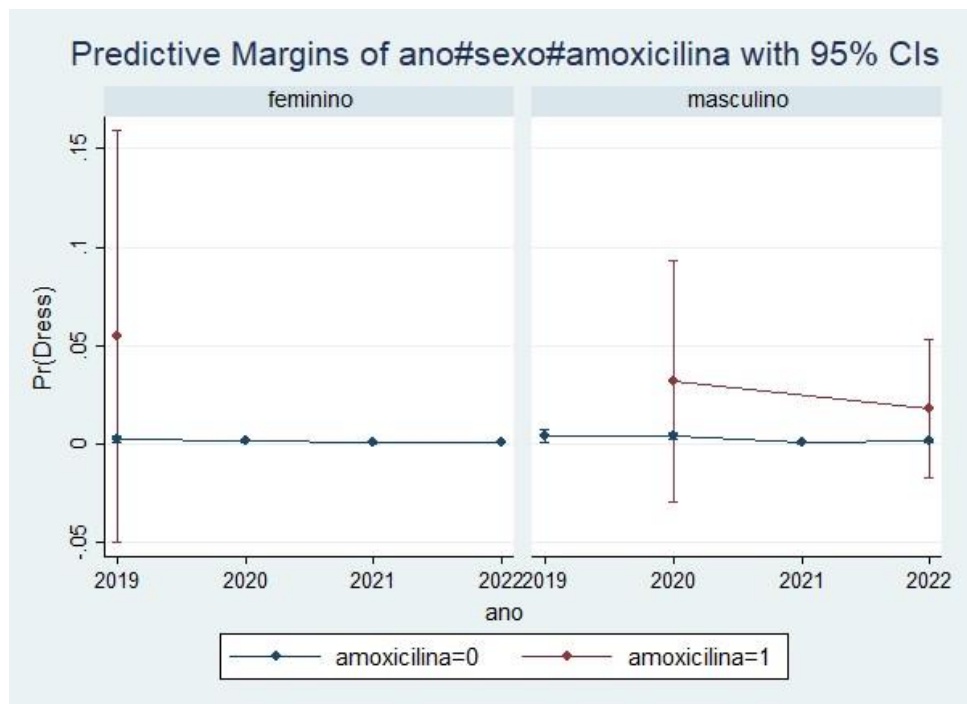
1. Torres M, Olmos É. Reacciones medicamentosas severas. Síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS. *Acta Médica Colombiana*. 2022;38(2):76-82.
2. Sendekie AK, Kasahun AE, Limenh LW, Dagnaw AD, Belachew EA. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalised patients: prospective matched nested case-control study in Ethiopia. *BMJ Open*. 2023;13(6):e073777.
3. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):136-47.
4. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-53.
5. Muller P, Dubreil P, Mahe A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, Strobel M. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol*. 2003;13(5):478-81.

6. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-8.
7. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2020;77(3):275-89.
8. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1373-9.
9. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker RS. Evolution and key elements of the Brazilian pharmacovigilance system: a scoping review beginning with the creation of the Brazilian Health Regulatory Agency. *Cad Saude Publica.* 2018;34(10):e00000218.
10. Mukit W, Cooper R, Moudgil H, Ahmad N. DRESS syndrome: an important differential for eosinophilia with systemic organ dysfunction. 2020.
11. Vogler M, Ricci Conesa H, de Araújo Ferreira K, Moreira Cruz F, Simioni Gasparotto F, Fleck K, et al. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of VigiFlow in Brazil. *Pharmaceut Med.* 2020;34(5):327-34.
12. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie.* 2019;74(2):225-32.
13. Monitoração da segurança de medicamento Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS)2005 [Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf>.
14. Patino CM, Ferreira JC. Confidence intervals: a useful statistical tool to estimate effect sizes in the real world. *J Bras Pneumol.* 2015;41(6):565-6.
15. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):633-40.
16. Sim DW, Yu JE, Jeong J, Jung J-W, Kang H-R, Kang DY, et al. Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS syndrome. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2019;28(6):840-8.
17. Brasil, Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde Brasília 2017 [cited 2023 24/11]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude.pdf>.

18. Coelho HL, Arrais PS, Gomes AP. [Ceara State Pharmacovigilance System: a year of experience]. *Cad Saude Publica*. 1999;15(3):631-40.
19. Rizvi SG, Ahammad SZ. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 2):150873.
20. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortes MF, Costa SF, Guimaraes T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022;50(1):32-8.
21. Silva DC, Araujo OR, Arduini RG, Alonso CF, Shibata AR, Troster EJ. Adverse drug events in a paediatric intensive care unit: a prospective cohort. *BMJ Open*. 2013;3(2).
22. Agência Europeia de Medicamentos Rastreamento de reações adversas em EudraVigilance2022 [cited 2022. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf
23. Huang L, Guo T, Zalkikar JN, Tiwari RC. A Review of Statistical Methods for Safety Surveillance. *Ther Innov Regul Sci*. 2014;48(1):98-108.
24. Barbaud A. [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136(8-9):635-44.
25. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673.
26. Miller Quidley A, Bookstaver PB, Gainey AB, Gainey MD. Fatal clindamycin-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):e387-92.
27. Nguyen M, Chen YC, Tartar D. Characteristics of patients hospitalized for Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) at a Level 1 trauma center. *Dermatol Online J*. 2019;25(12).
28. Aakjaer M, De Bruin ML, Kulahci M, Andersen M. Surveillance of Antidepressant Safety (SADS): Active Signal Detection of Serious Medical Events Following SSRI and SNRI Initiation Using Big Healthcare Data. *Drug Saf*. 2021;44(11):1215-30.
29. Wu X, Yang F, Chen S, Xiong H, Zhu Q, Gao X, et al. Clinical, Viral and Genetic Characteristics of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) in Shanghai, China. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):401-5.

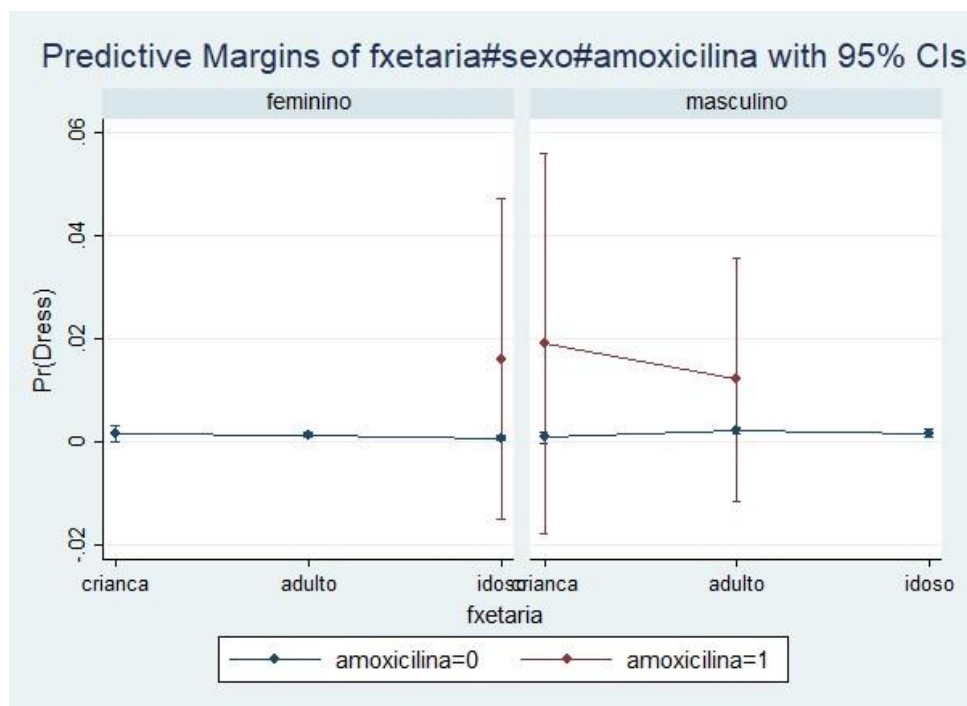
APÊNDICE B: Subgrupos populacionais vulneráveis à DRESS, de acordo com os antibióticos investigados.

Figura 4. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da amoxicilina, por ano.



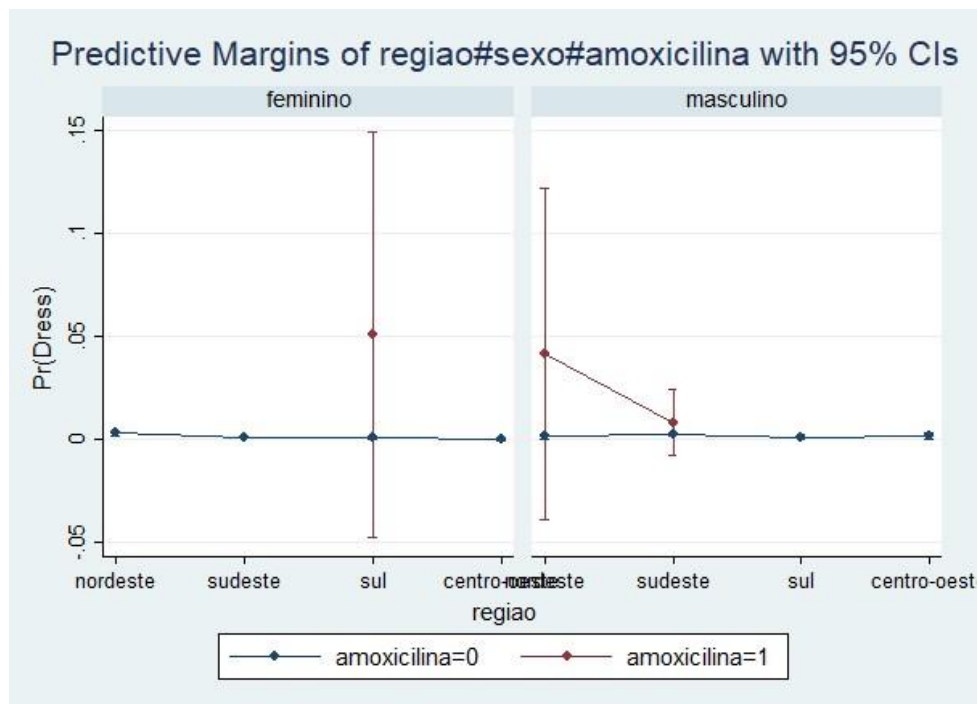
Fonte Elaboração Própria.

Figura 5. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da amoxicilina, por faixa etária.



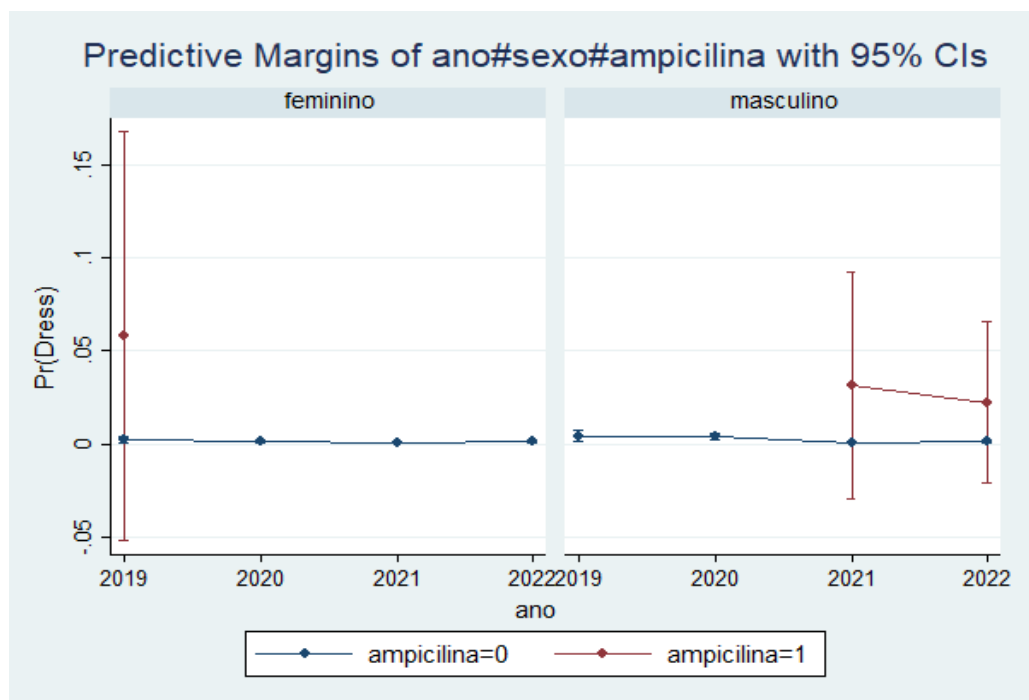
Fonte Elaboração Própria.

Figura 6. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da amoxicilina, por região.



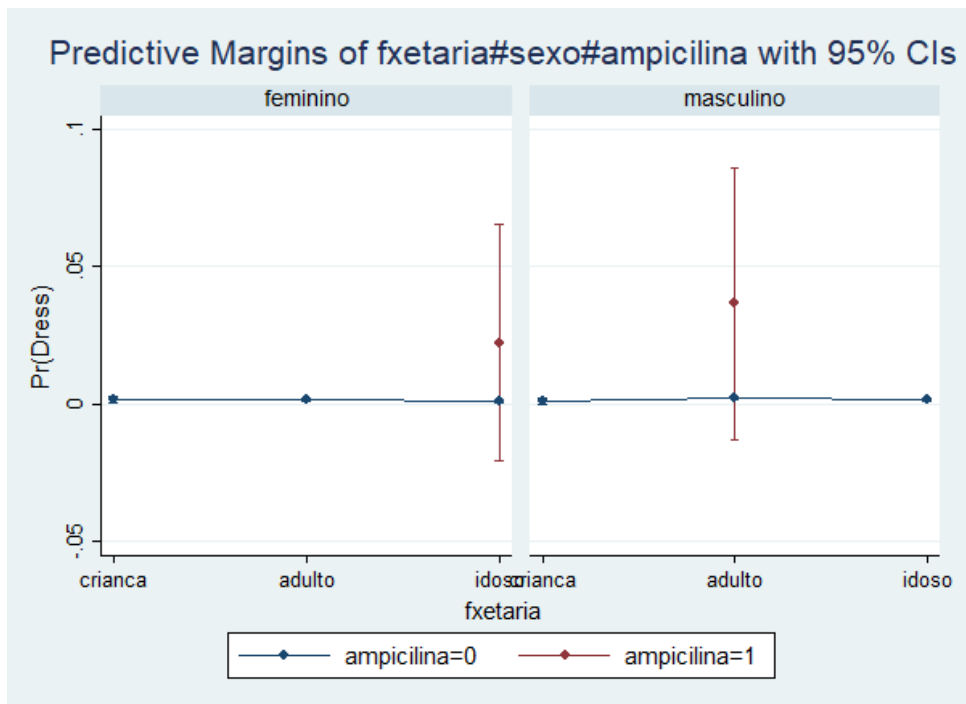
Fonte Elaboração Própria.

Figura 7. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ampicilina, por ano.



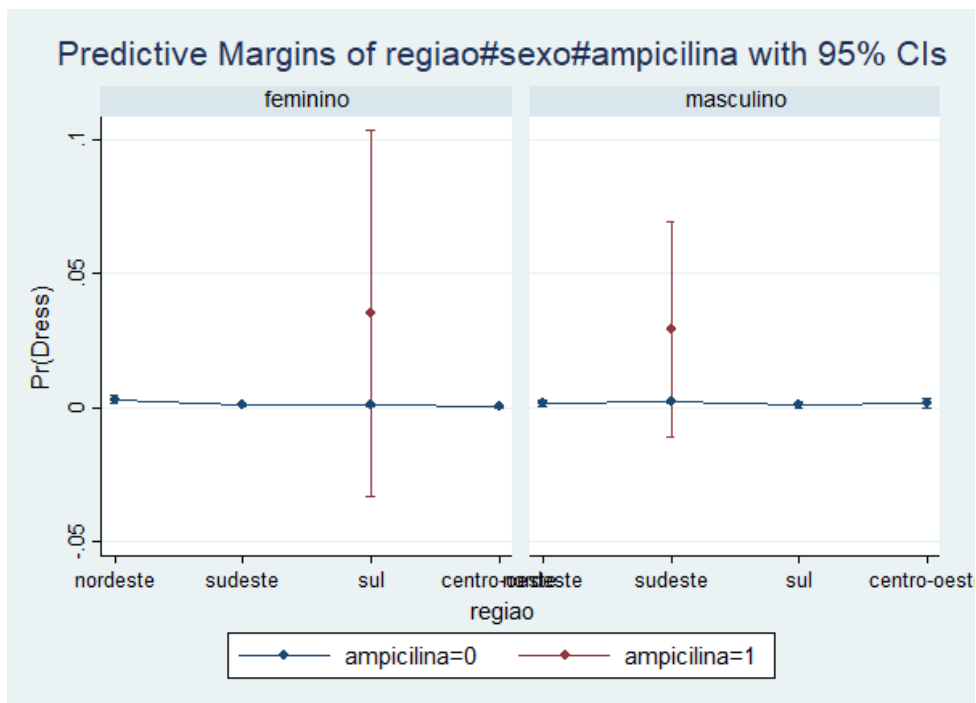
Fonte Elaboração Própria

Figura 8. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ampicilina, por faixa etária.



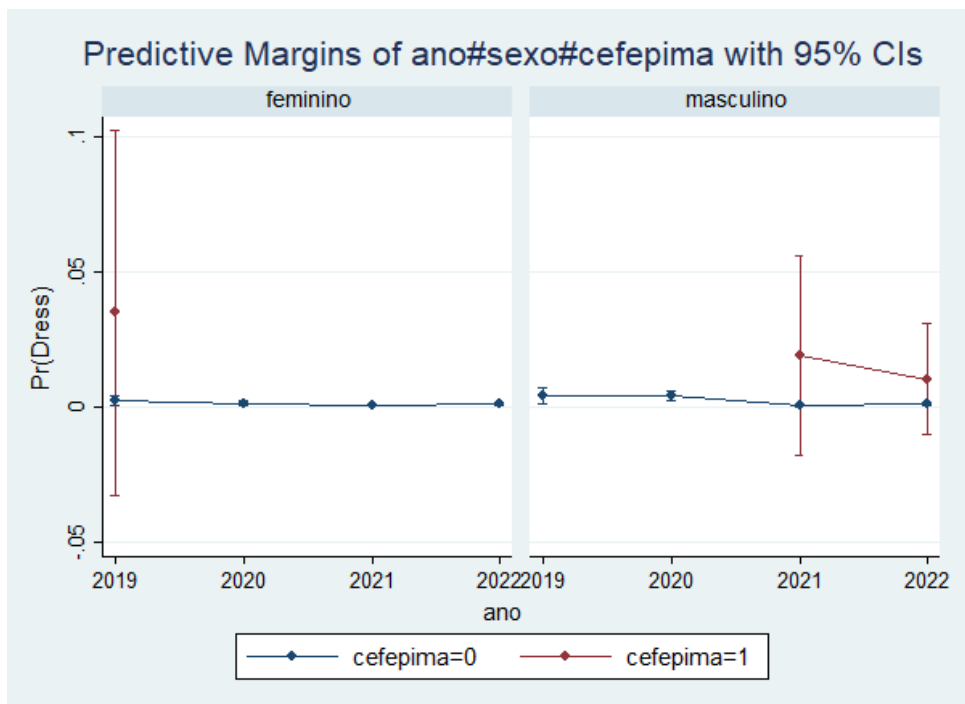
Fonte Elaboração Própria

Figura 9. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ampicilina, por região.



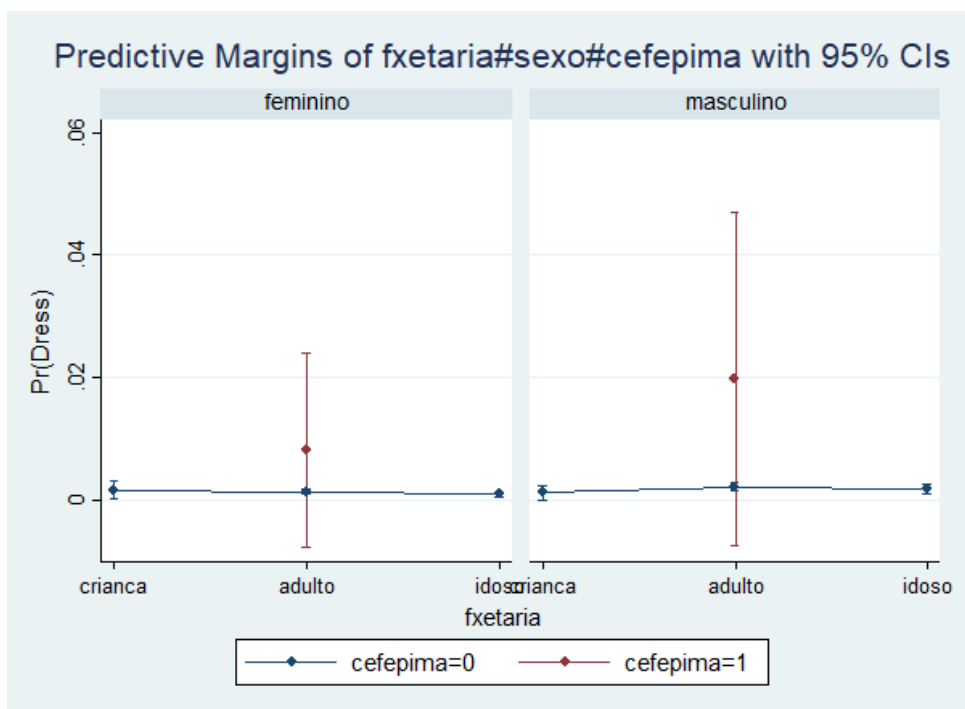
Fonte Elaboração Própria

Figura 10. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da cefepima, por ano.



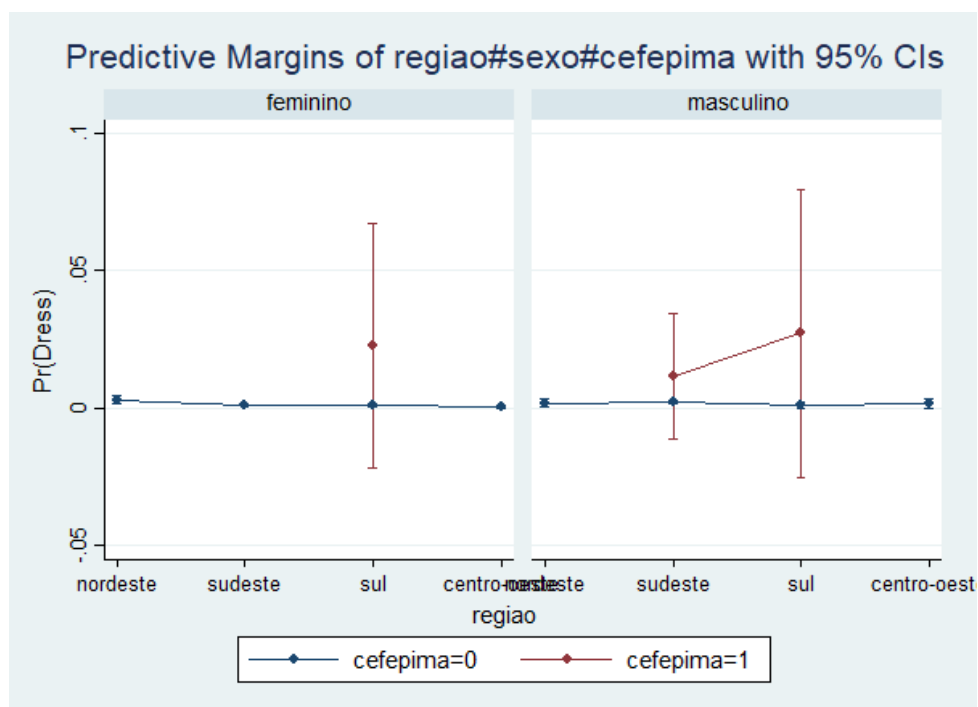
Fonte Elaboração Própria

Figura 11. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da cefepima, por faixa etária.



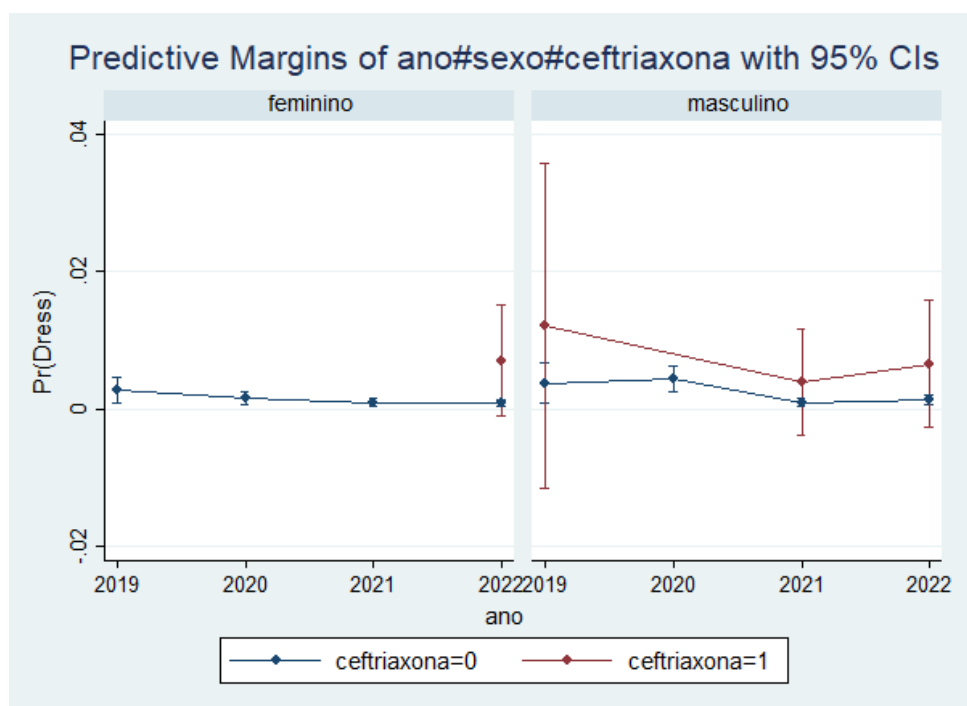
Fonte Elaboração Própria

Figura 12. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da cefepima, por região.



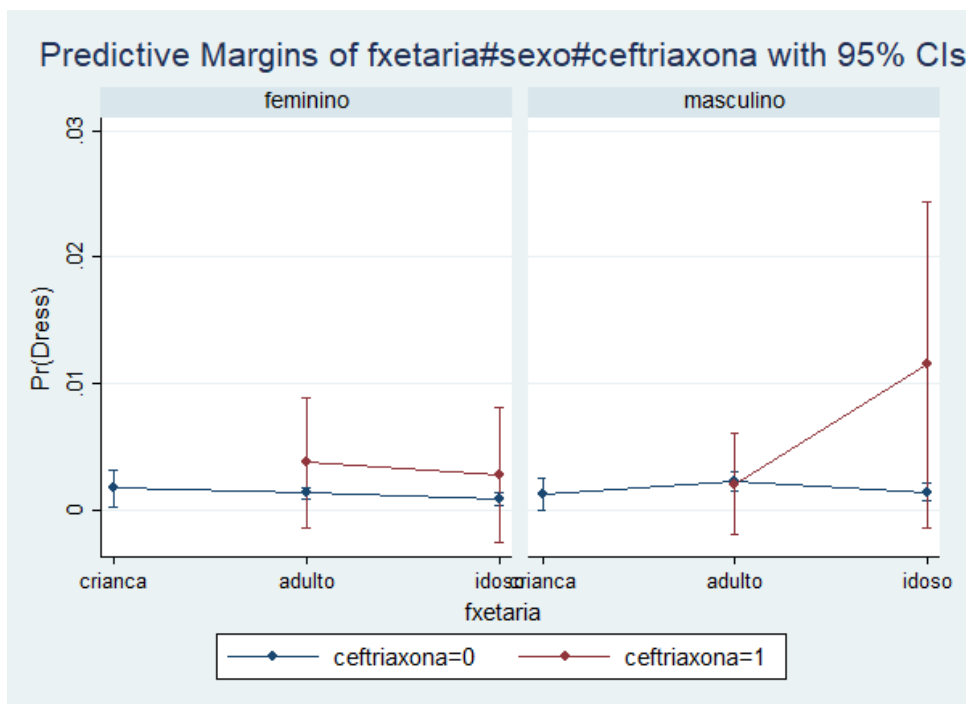
Fonte Elaboração Própria

Figura 13. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ceftriaxona, por ano.



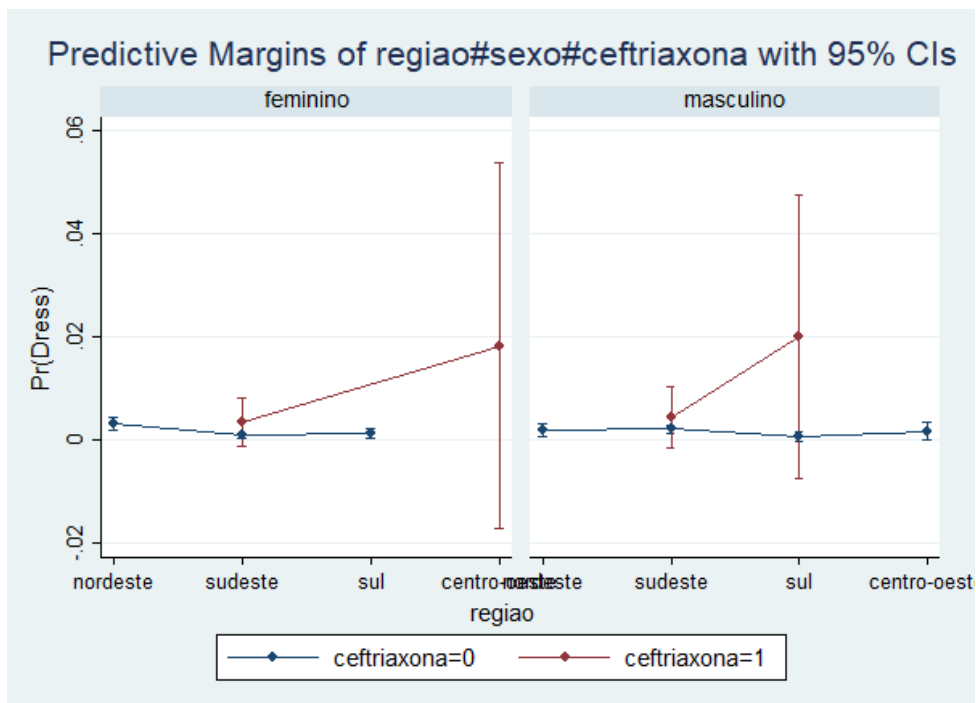
Fonte Elaboração Própria

Figura 14. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ceftriaxona, por faixa etária.



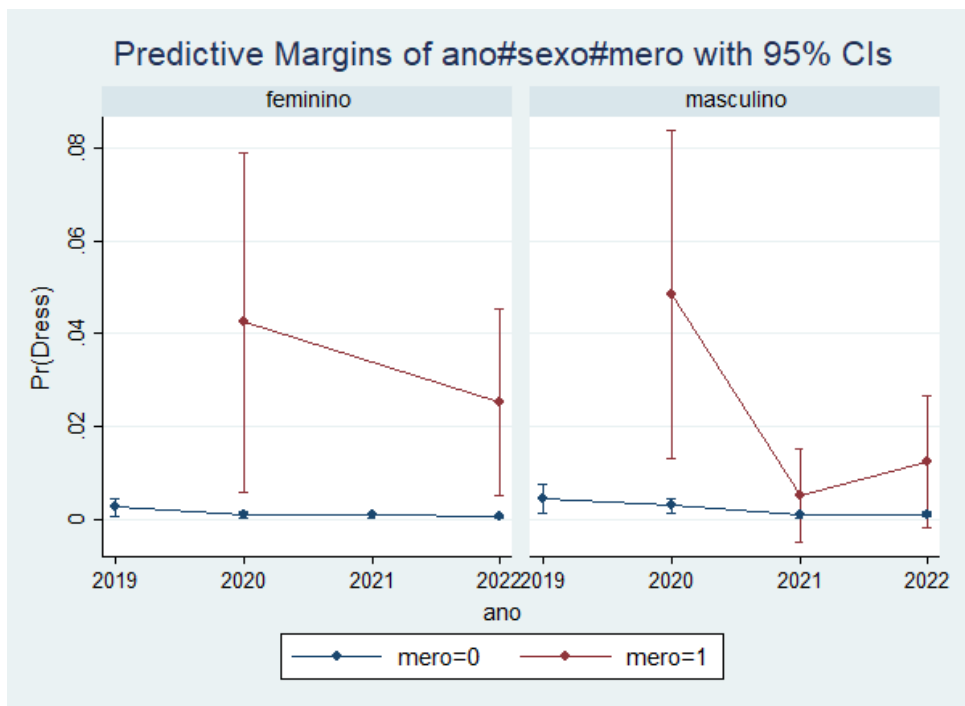
Fonte Elaboração Própria

Figura 15. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da ceftriaxona, por região.



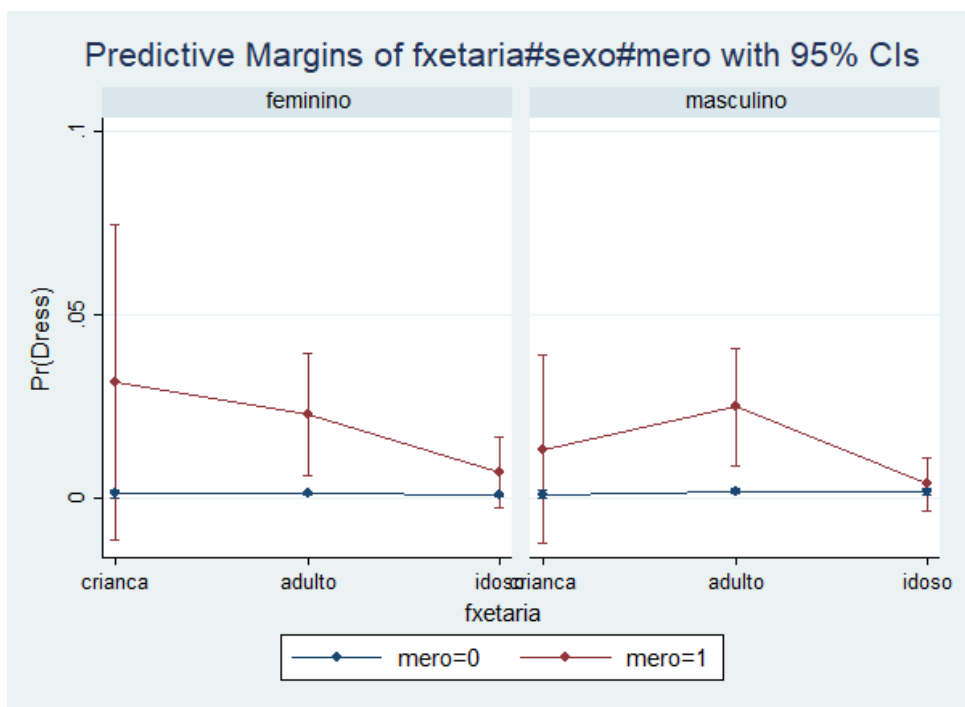
Fonte Elaboração Própria

Figura 16. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da meropenem, por ano.



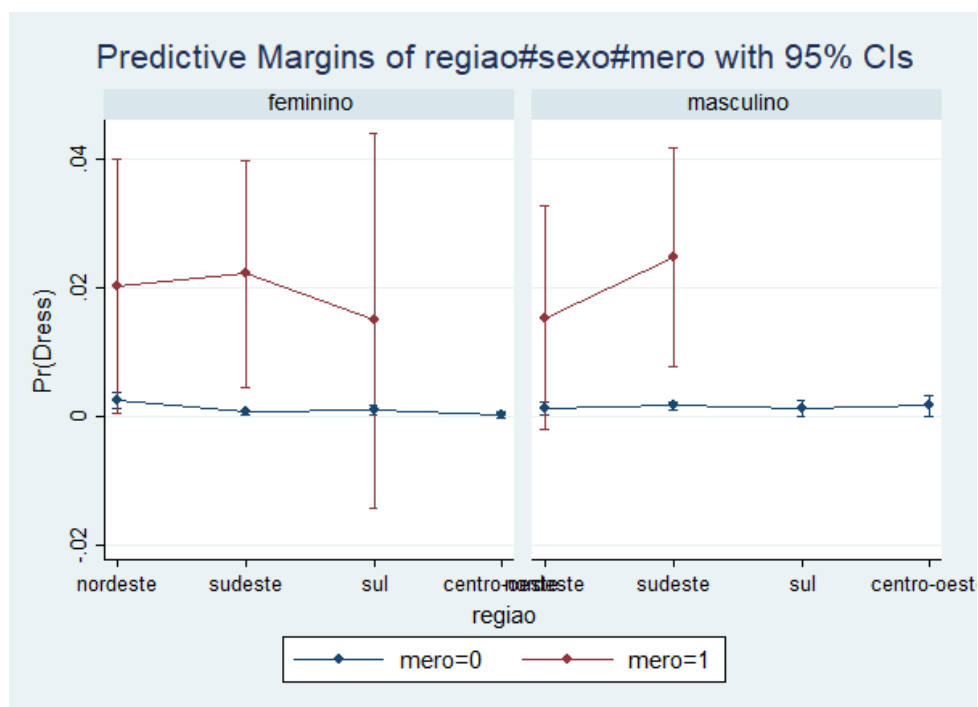
Fonte Elaboração Própria

Figura 17. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da meropenem, por faixa etária.



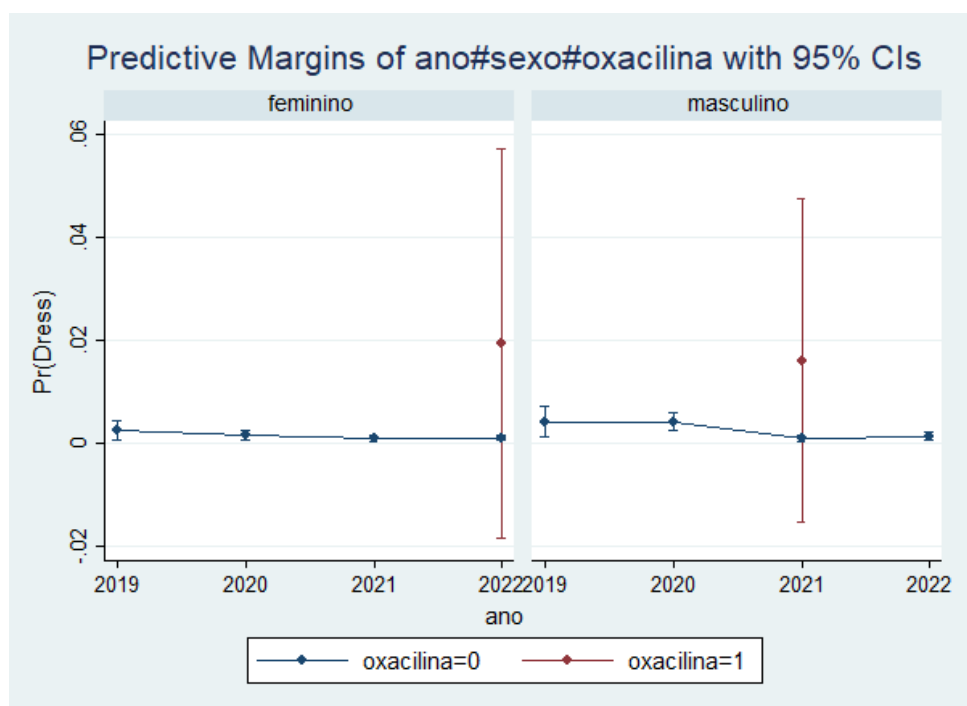
Fonte Elaboração Própria

Figura 18. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da meropenem, por região.



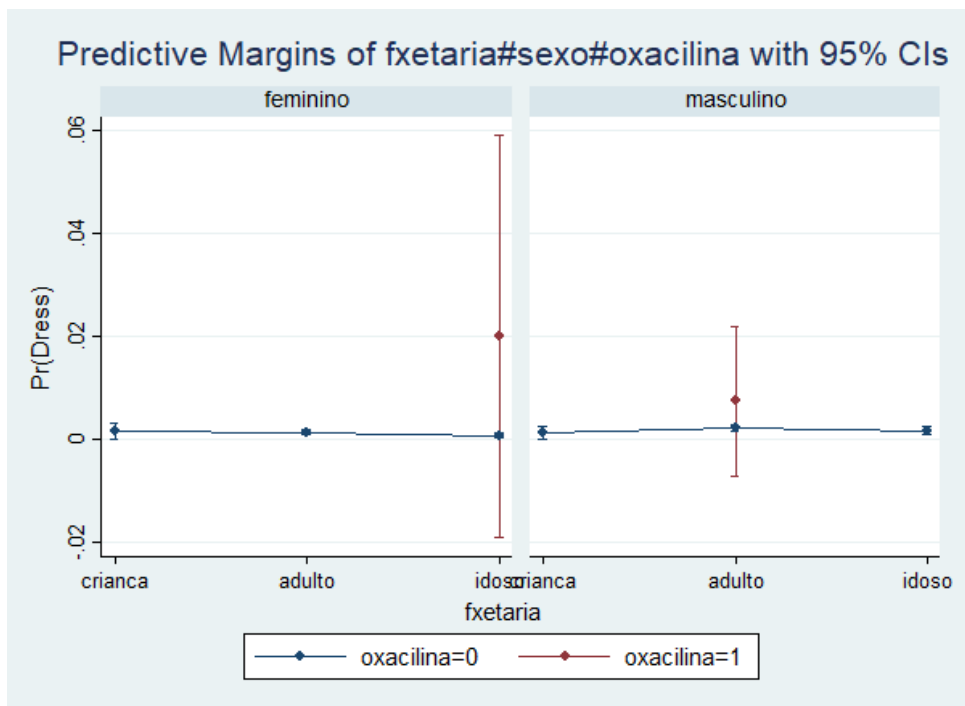
Fonte Elaboração Própria

Figura 19. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da oxacilina, por ano.



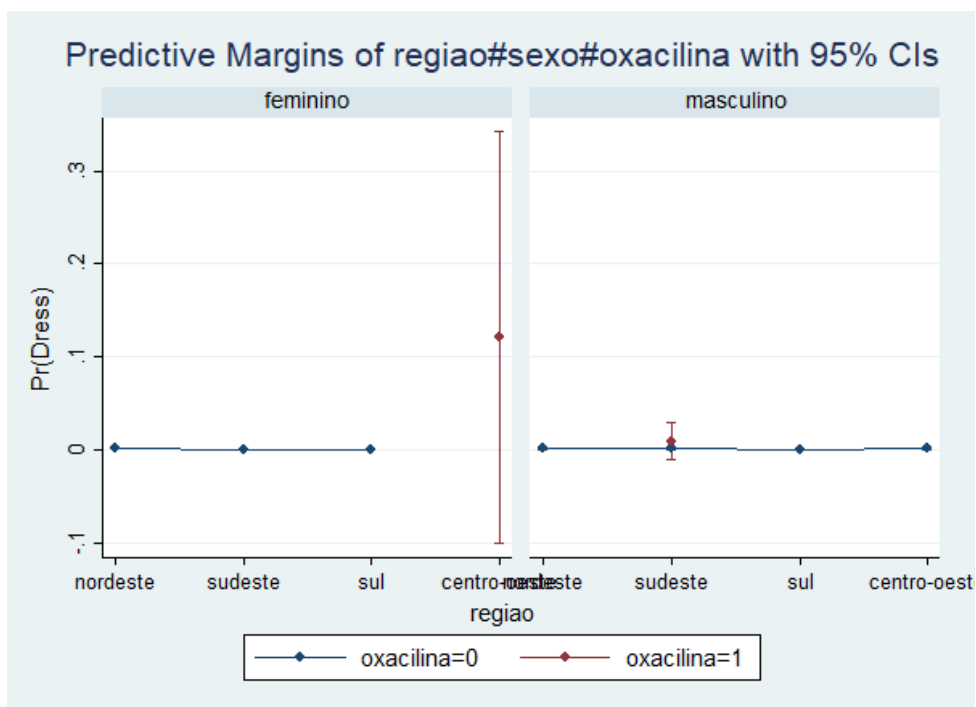
Fonte Elaboração Própria

Figura 20. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da oxacilina, por faixa etária.



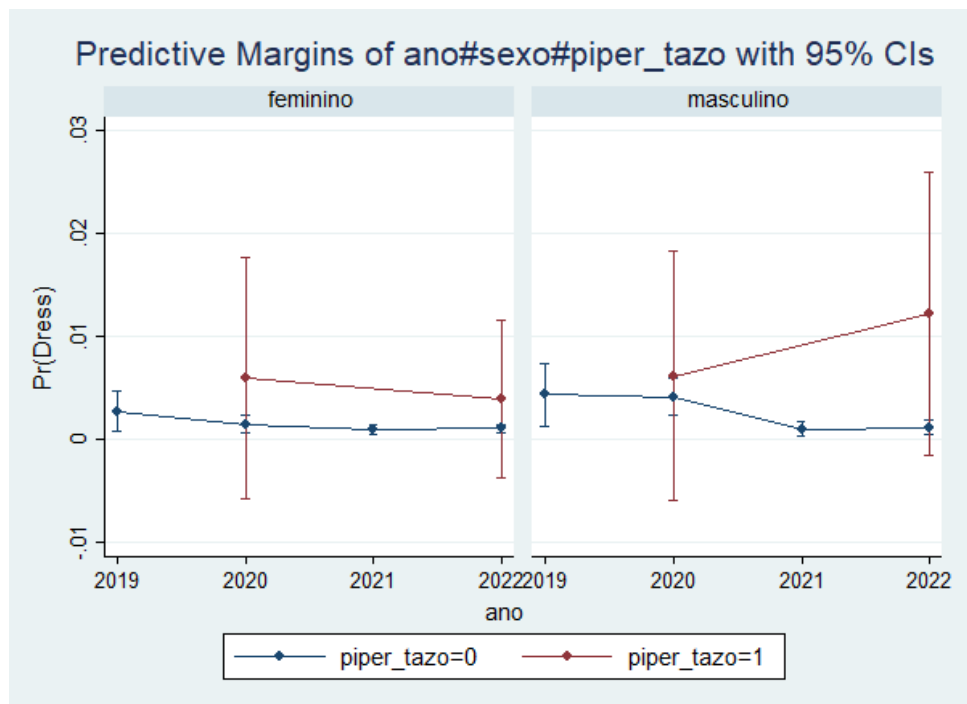
Fonte Elaboração Própria

Figura 21. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da oxacilina, por região.



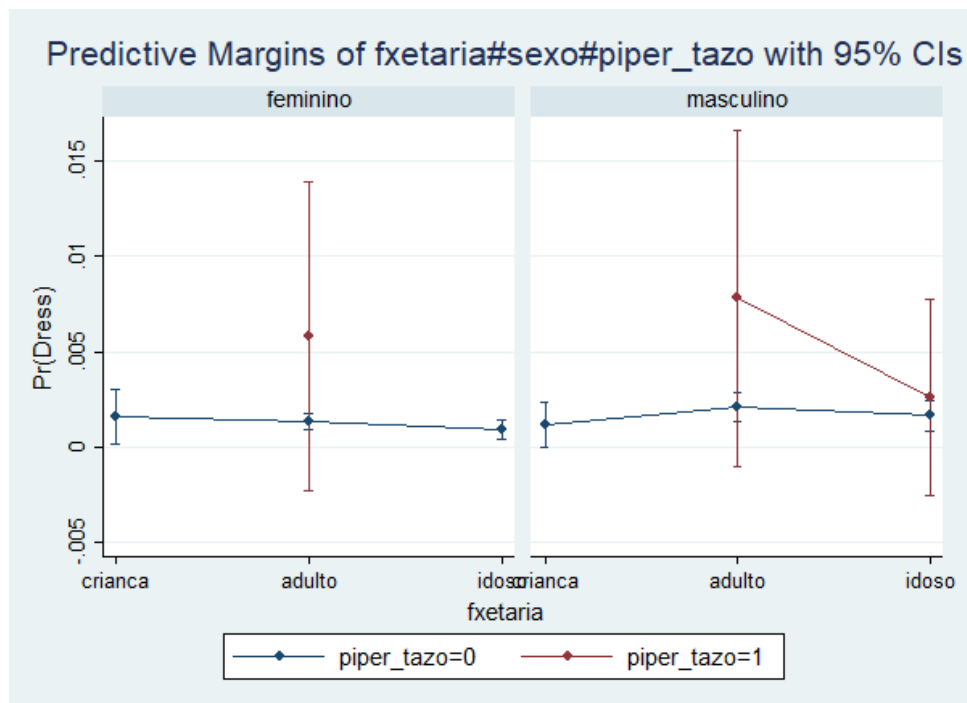
Fonte Elaboração Própria

Figura 22. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da piperacilina + tazobactam, por ano.



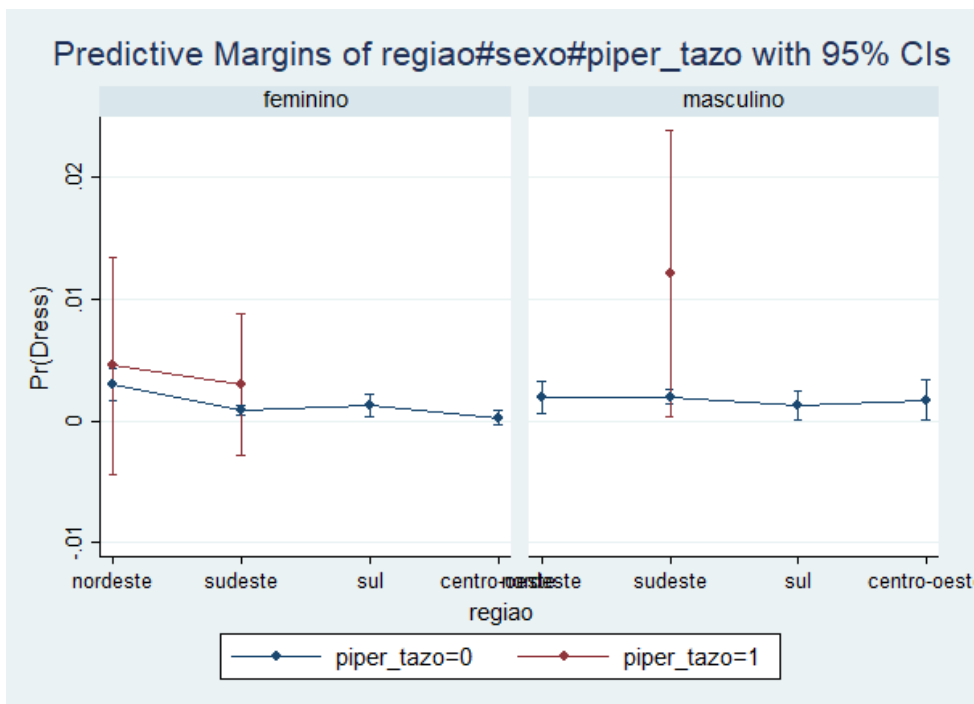
Fonte Elaboração Própria

Figura 23. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da piperacilina + tazobactam, por faixa etária.



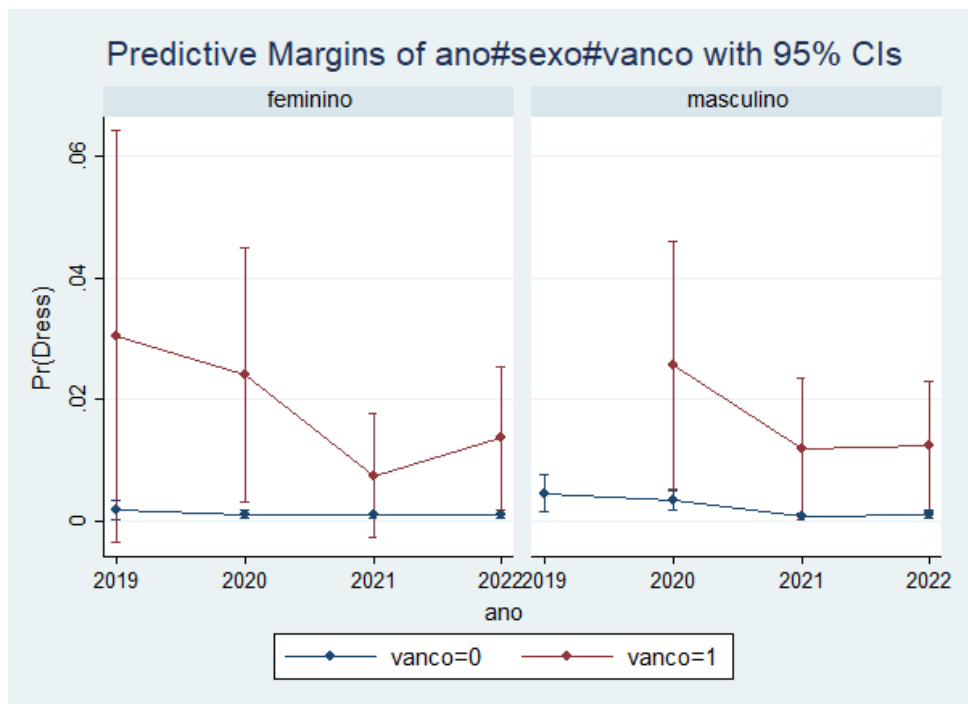
Fonte Elaboração Própria

Figura 24. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da piperacilina + tazobactam, por região.



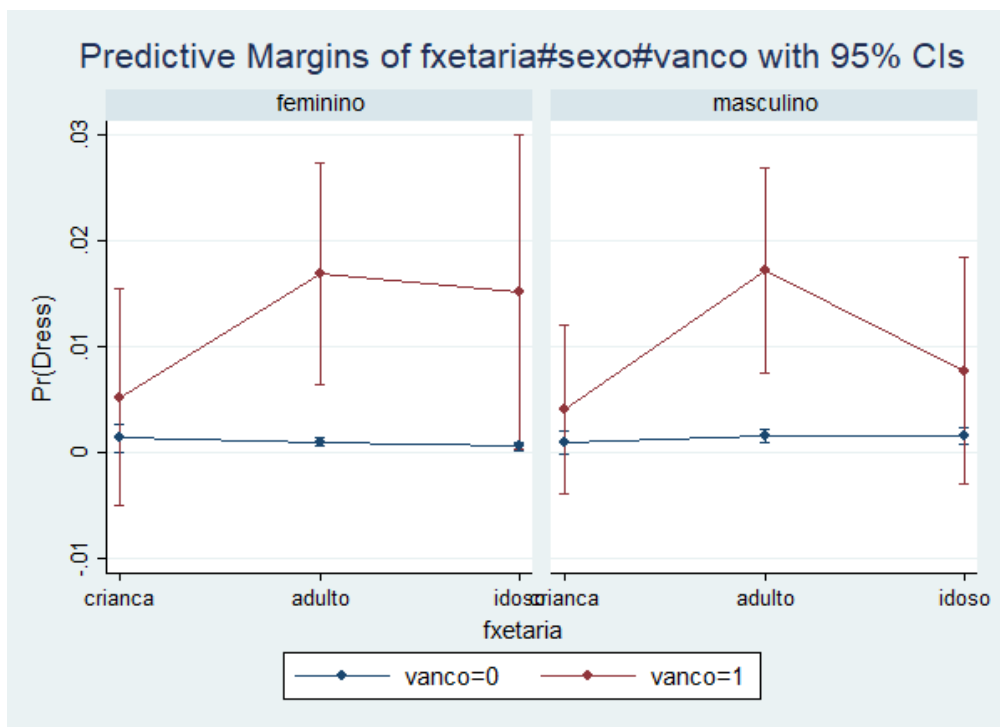
Fonte Elaboração Própria

Figura 25. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da vancomicina, por ano.



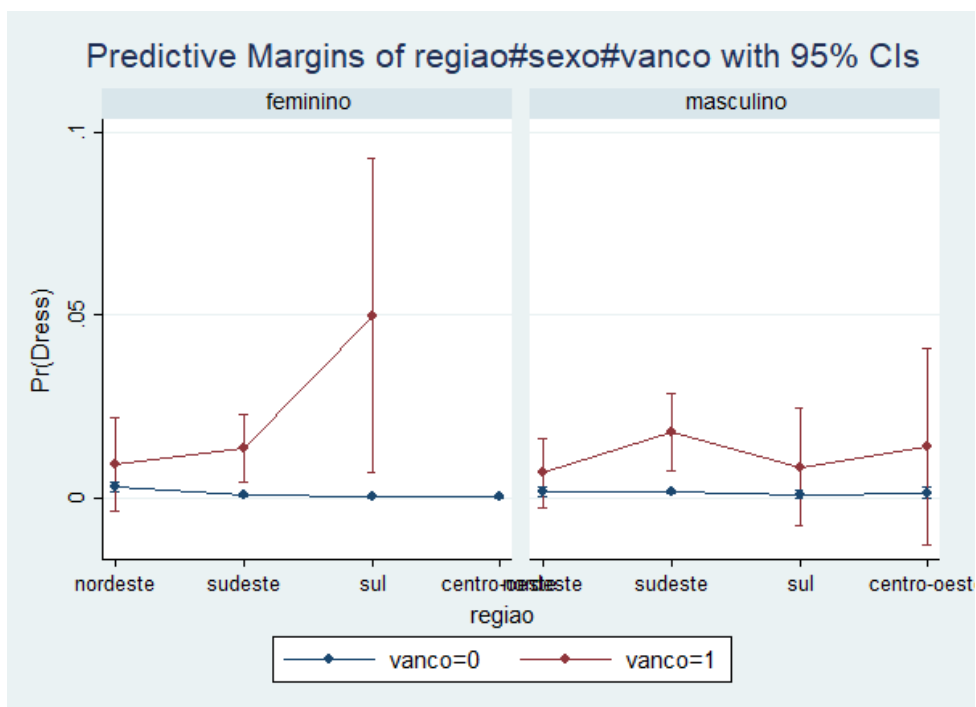
Fonte Elaboração Própria

Figura 26. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da vancomicina, por faixa etária.



Fonte Elaboração Própria

Figura 27. Frequência de ocorrência de DRESS com o uso da vancomicina, por região.



Fonte Elaboração Própria

APÊNDICE C: Tabela de análise de sensibilidade

Característica	ROR** (IC 95%)	Valor p
Ano de ocorrência		<0,001
2019	2,7 (1,4; 5,1)	
2020	2,1 (1,3; 3,6)	
2021	1,0	
2022	1,1 (0,6; 1,8)	
Região		0,022
Nordeste	3,2 (1,2; 8,3)	
Sudeste	1,7 (0,7; 4,4)	
Sul	1,5 (0,5; 4,4)	
Centro-Oeste	1,0-	
Faixa-etária		0,124
Criança	1,0	
Adultos	1,4 (0,7; 2,8)	
Idosos	0,9 (0,4; 2,0)	
Sexo		0,010
Feminino	1,0	
Masculino	1,6 (1,1; 2,4)	
Antibióticos		
Qualquer antibiótico	4,4 (3,0; 6,4)	<0,001
Vancomicina	10,7 (6,9; 16,4)	<0,001
Meropenem	12,3 (7,6; 19,9)	<0,001
Cefepima	4,1 (1,3; 13,1)	0,017
Ceftriaxona	2,2 (1,0; 4,9)	0,039
Piperacilina+tazobactam	2,4 (1,0; 5,5)	0,039
Amoxicilina	4,4 (1,4; 14,0)	0,012
Ampicilina	6,5 (2,0; 20,7)	0,002
Oxacilina	2,6 (0,6; 10,6)	0,188

Notas: *Reporting odds ratio bruto; **Reporting odds ratio ajustado.

ANEXO A

Orientações para apresentação de teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba

As dissertações/teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso) poderão ser apresentadas em dois formatos: o tradicional ou em formato de artigo(s) científico(s).

Os trabalhos de investigação que possam resultar em patentes poderão ser apresentados na forma convencional, a critério do grupo de pesquisadores envolvidos, reservadas as particularidades exigidas em relação ao sigilo.

O formato tradicional segue o padrão descrito nas normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba.

As dissertações entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos um artigo em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

As teses entregues no formato de artigo científico têm como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos dois artigos em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo(s) respectivo(s) periódico(s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

Para aclarar membros da banca que desconhecem esta versão alternativa da dissertação/tese recomenda-se anexar este documento no final das versões encaminhadas aos membros da banca.

A dissertação/tese no formato de artigo(s) científico(s) deverá possuir os elementos apresentados no Quadro 1.

<p><i>Elementos textuais</i></p>	<p>1. <i>Introdução ou apresentação</i>: trata-se da parte inicial do texto com formulação clara e simples do tema investigado, constando a delimitação do assunto tratado, sua relevância e justificativa.</p>
	<p>2. <i>Revisão de literatura</i>: quando a revisão de literatura for concebida como artigo de revisão, este item deverá ser incluído no item resultado (s).</p>
	<p>3. <i>Objetivos</i>: geral e específico</p>
	<p>4. <i>Material e Métodos (opcional)</i>. Quando parte dos resultados não for apresentada no formato de artigo, este item deverá ser incluído após os objetivos específicos. Quando o autor quiser apresentar o(s) método(s) de forma mais detalhada do que no artigo, este item pode também ser apresentado em separado.</p>
	<p>5. <i>Resultados (pode ser apresentado no formato de artigos)</i>: deve(m) ser inserida(s) a(s) cópia(s) de artigo(s) derivado(s) da dissertação, previamente publicados, submetidos ou não para publicação em revistas científicas. Sugere-se que cada artigo seja antecedido de uma breve apresentação seguida dos elementos de identificação do artigo (autores, título, revista de publicação, volume, páginas). Os artigos anexados poderão ser apresentados nos formatos exigidos pelas revistas, as quais os artigos foram publicados e/ou submetidos. Parte dos resultados pode ser apresentada em separado dos artigos, quando conveniente.</p>
	<p>6. <i>Discussão (opcional)</i>: O autor pode ampliar a discussão dos resultados, quando conveniente.</p>
	<p>7. <i>Conclusão ou Considerações finais</i>: esta parte deverá conter a conclusão do trabalho ou as considerações do autor sobre os resultados alcançados frente aos objetivos propostos.</p>
<p><i>Elementos pós-textuais</i></p>	<p>8. <i>Referências</i>: Devem seguir as normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba. Não devem ser inseridas as referências apresentadas nos artigos.</p>
	<p>9. <i>Apêndices (Opcional)</i></p>
	<p>10. <i>Anexos (Opcional)</i></p>

ANEXO B: Apresentação do trabalho em congressos

Trabalho apresentado no Congresso da ABCF



6TH ABCF CONGRESS
Frontiers in Pharmaceutical Sciences: from Drug Discovery to the Clinic

Certificate

We certify that the work “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with antibiotics: analysis of Brazilian Pharmacovigilance Records” was presented as an oral communication by Marcus Silva (co-authorship: Marcelo Bueno Camargo, Inês Ribeiro Vaz and Marcus Tolentino Silva), in the Coordinated Section TS12 at the 6th Brazilian Association of Pharmaceutical Sciences Congress, held in Brasilia, Brazil, on November 4th - 6th, 2022.


Guilherme Martins Gelfuso
President of the Congress


Sandra Helena Poliselli Farsky
President of ABCF



ABCF
Associação Brasileira de Ciências Farmacéuticas

Trabalho apresentado no Congresso da FAFF 2023



FAFF 2023
XI FÓRUM BRASILEIRO SOBRE ASSISTÊNCIA
FARMACÉUTICA E FARMACOECONOMIA

CERTIFICADO

Certificamos que

o trabalho intitulado **"REAÇÃO MEDICAMENTOSA COM EOSINOFILIA E SINTOMAS SISTÊMICOS ASSOCIADOS A ANTIBIÓTICOS: ANÁLISE DOS REGISTROS BRASILEIROS DE FARMACOVIGILÂNCIA"**

dos autores: Marcelo Bueno Camargo, Inês Riveiro-Vaz, Marcus Tolentino Silva

foi apresentado no **Fórum Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, realizado no Hotel Royal Tulip Alvorada, Brasília/DF de 21 a 25 de agosto de 2023, na forma de apresentação: Pôster Eletrônico.

Brasília/DF, 25 de agosto de 2023


Lindemberg Assunção Costa
Presidente do INAFF

REALIZAÇÃO


ORGANIZAÇÃO
 

DE 21 A 25 DE
AGOSTO DE 2023

**HOTEL ROYAL TULIP
BRASÍLIA - DF**

Tema Central:
**Reinventando a Assistência
Farmacêutica no Brasil**



