

Educação Médica Contínua

Toxidermias em Idade Pediátrica

Mafalda Machado¹, Maria J. Cruz², Alberto Mota³

¹Aluna do Mestrado Integrado de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

²Docente de Dermatologia e Venerologia, Licenciada em Dermatologia e Venerologia no Centro Hospitalar de São João, Porto

³Professor de Dermatologia e Venerologia da Faculdade de Medicina do Porto e Assistente Graduado de Dermatologia, Serviço de Dermatologia e Venerologia do Centro Hospitalar de São João EPE, Porto, Portugal

RESUMO – As toxidermias em idade pediátrica são frequentes, contudo existem características específicas desta faixa etária pouco estudadas. Estas diferem frequentemente das toxidermias do adulto em termos de apresentação clínica, fármacos implicados, prognóstico e tratamento. O seu reconhecimento precoce e suspensão do fármaco causador são de extrema importância para diminuição do risco de morbimortalidade.

O objetivo deste trabalho é rever as principais características que diferenciam as toxidermias da criança das do adulto, de forma a facilitar o seu reconhecimento e perceber como a sua investigação pode ser melhorada.

PALAVRAS-CHAVE – Criança; Erupção por Medicamentos; Hipersensibilidade a Medicamentos; Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson.

Cutaneous Adverse Drug Reactions in Children

ABSTRACT – Cutaneous adverse drug reactions (CADRs) are common during childhood, although there are still some characteristics that need to be studied. CADRs in children may differ from those in adults in terms of clinical presentation, medications involved, prognosis and treatment. Their prompt diagnosis and suspension of the culprit medication is extremely important to reduce the morbidity and mortality associated with these cutaneous reactions.

The aim of this study is to review the characteristics that differentiate CADRs in children from those in adults, in order to help their recognition and understand how its investigation can be improved.

KEYWORDS – Child; Drug Eruptions; Drug Hypersensitivity; Drug Hypersensitivity Syndrome; Stevens-Johnson Syndrome.

INTRODUÇÃO

As reações adversas medicamentosas (RAMs) são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como respostas nocivas e não intencionais a um fármaco e que ocorrem com doses normalmente toleradas pelo Homem.¹ Um estudo conduzido em cinco países demonstrou uma incidência de RAMs de cerca de 16,5% em crianças hospitalizadas.²

As toxidermias são os efeitos adversos medicamentosos mais frequentes, tanto em adultos como em crianças, estando estimado que cerca de 2,5% das crianças tratadas com um fármaco e 12,5% das que tomam um antibiótico irão manifestar uma toxidermia.^{1,3} Felizmente, as manifestações mais graves são raras e estão associadas a taxas de mortalidade mais baixas na idade pediátrica em comparação com o adulto, mas são ainda assim uma importante fonte de morbimortalidade.⁴

Durante muitos anos os ensaios clínicos em crianças foram negligenciados e apenas há cerca de uma década surgiu regulamentação europeia que obriga à formulação de um plano de investigação pediátrica para todos os novos fármacos que visam a administração em idade pediátrica.⁵ De facto, estima-se que cerca de 50% a 90% dos fármacos utilizados em crianças não estão estudados nesta faixa etária.⁶ Ainda assim, os ensaios clínicos em crianças são neste momento limitados e, portanto, a farmacovigilância tem um papel preponderante na prevenção de efeitos adversos, através dos sistemas de notificação espontâneos.^{5,7} Contudo, este método é limitado pela falta de notificações quer por parte dos profissionais de saúde quer dos cuidadores.^{5,8}

É ainda importante notar que as toxidermias em idade pediátrica têm particularidades especiais que as distinguem das toxidermias do adulto. Em primeiro lugar, as crianças são

Correspondência: Mafalda Araújo Machado
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto, Portugal
E-mail: mafaldaamachado@gmail.com

Recebido/Received
08 Junho/June 2017
Aceite/Accepted
29 Julho/July 2017

Educação Médica Contínua

mais suscetíveis do que os adultos a erros de dosagem.⁹ Em segundo lugar, os fármacos mais frequentemente causadores de reações adversas nas crianças são diferentes dos adultos, porque também as patologias mais frequentes na idade pediátrica diferem das do adulto, verificando-se uma maior proporção de doenças infecciosas e doenças do foro neurológico (epilepsia).⁶ Em terceiro lugar, a farmacodinâmica e farmacocinética é diferente na idade pediátrica e verifica-se uma menor probabilidade de interações medicamentosas nesta faixa etária, em que a polimedicação é muito menos frequente, pelo que os resultados obtidos para a população adulta nem sempre podem ser extrapolados para as crianças.⁶ Por último, nas crianças frequentemente outras doenças mimetizam toxidermias, nomeadamente os exantemas víricos, o que constituiu um enorme desafio de diagnóstico.⁹

Torna-se assim essencial sensibilizar os profissionais de saúde para a importância do reconhecimento precoce das diferentes toxidermias que afetam a população pediátrica e para a sua notificação regular, de forma a aumentar a segurança do uso de fármacos nesta faixa etária.⁵

MÉTODOS

Neste trabalho foi efetuada uma revisão sobre as toxidermias pediátricas de forma a perceber quais são as principais diferenças encontradas entre esta população e a população adulta, principalmente nas vertentes de apresentação clínica, fármacos mais frequentemente implicados e tratamento.

1. FISIOPATOLOGIA DAS TOXIDERMIAS

Os efeitos adversos dos fármacos, segundo a classificação proposta por Rawlins e Thompson, podem ser de tipo A ou tipo B. As reações de tipo A (aumentadas) resultam de um efeito esperado do fármaco tendo em conta o seu mecanismo de ação, podendo ser causados por overdose, interações farmacológicas, efeito cumulativo, entre outros.¹⁰ Já as reações adversas de tipo B (idiossincráticas) resultam de uma resposta imunologicamente mediada e são efeitos não esperados do fármaco.⁹⁻¹¹ Esta classificação tem sido gradualmente estendida e neste momento consideramos ainda as reações de tipo C, que decorrem de exposições prolongadas e cumulativas, as reações de tipo D que são muito tardias (como a carcinogénese), as reações de tipo E que se desenvolvem após a suspensão do fármaco e as reações de tipo F que correspondem à falência terapêutica. As reações idiossincráticas (de tipo B), também designadas de reações de hipersensibilidade, são o foco deste artigo.¹¹

Teoricamente qualquer fármaco pode causar hipersensibilidade, contudo alguns fármacos estão mais frequentemente envolvidos na génese destas reações. Fatores como o género e a ativação imunológica de base do paciente, a dose, a duração do tratamento, e o potencial imunogénico do fármaco parecem ter um papel muito importante na patogénese da hipersensibilidade medicamentosa.¹¹ As crianças são mais suscetíveis a desenvolverem reações idiossincráticas a alguns fármacos devido a diferenças no

seu metabolismo.¹² Por exemplo, estas apresentam um risco maior de desenvolver reações adversas à lamotrigina pelo facto do seu sistema enzimático do citocromo P450 ser mais rápido na formação de metabolitos reativos e mais lenta a glicuronização, sendo que a lamotrigina é maioritariamente excretada por glicuronização.¹⁰

Por outro lado, atualmente, está a ser cada vez mais estudada a predisposição genética associada ao antigénio leucocitário humano (HLA), como forma de rastreio e prevenção de reações idiossincráticas (Tabela 1). O HLA-B15 tem sido reconhecido como fator de risco para síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) induzida pela carbamazepina na população asiática. O alelo HLA-B*15:02 é o mais estudado, mas parece que os alelos HLA-B*15:08, HLA-B*15:11 e HLA-B*15:21 também estão associados.¹³ Na verdade esta predisposição aumentada verifica-se também para a fenitoína e lamotrigina.¹⁴ Já na população caucasiana e japonesa, o alelo preponderante parece ser o HLA-A*31:01, podendo esta hipersensibilidade manifestar-se tanto como SSJ/NET, síndrome de hipersensibilidade a fármacos também designada *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) ou exantema maculopapular.¹⁴ Um estudo recente liderado por Amstutz *et al*, procurou averiguar se existia uma associação entre estes alelos e as reações de hipersensibilidade causadas pela carbamazepina na população pediátrica, verificando que o HLA-A*31:01 estava associado a um aumento considerável da frequência de DRESS e exantema maculopapular, enquanto que o alelo HLA-B*15:02 estava associado apenas ao aparecimento de SSJ/NET.¹⁵ Ainda assim, verifica-se que a maioria destes alelos não são necessários nem suficientes para causarem reações de hipersensibilidade, demonstrando assim o longo caminho a percorrer na área da farmacogenética para que esta possa ser realmente útil na prática clínica.¹⁵ Outra questão prende-se com o denominado conceito p-i (*pharmacological-immune interaction*) que expressa a interação entre o fármaco ou dos seus metabolitos e os recetores de células do sistema imunológico, talvez amplificado pelos agentes infecciosos que aumentam a expressão prévia desses receptores imunológicos. De facto, fármacos como a carbamazepina e a lamotrigina ligam-se de forma não covalente às moléculas do MHC e a recetores dos linfócitos T CD8+, ativando a cascata apoptótica da epiderme, mediada pelas granulisina, perforina e ligando Fas. Estes fármacos habitualmente não causam reações mediadas por linfócitos B (como a urticária) por estas necessitarem de uma ligação covalente aos recetores dos linfócitos B via formação de um complexo hapteno-proteína.¹⁶

2. APRESENTAÇÃO DAS TOXIDERMIAS

A toxidermia considerada mais frequente na idade pediátrica, tal como no adulto, é o exantema maculopapular.^{9,17-19} Ainda assim, um estudo levado a cabo por Dilek *et al* que analisou retrospectivamente os dados de três hospitais universitários, observou que a urticária associada a angioedema surgia em 51,6% dos casos,

Tabela 1 - Principais HLA's associados a toxidermia a determinado fármaco, nos diferentes grupos étnicos.

Toxidermia	Tempo de aparecimento	Febre	Envolvimento de órgãos internos	Envolvimento das mucosas	Fármacos preferencialmente associados	
Exantema maculopapular	1-2 semanas	Variável	Variável	Ausente	β -lactâmicos Sulfonamidas Cefalosporinas Antiepiléticos	
Urticária	<1 hora	Variável	Ausente	Ausente	Penicilinas AINEs Opióides Sulfonamidas Agentes de contraste	
Reações do tipo doença do soro	1-3 Semanas	Presente	Presente	Ausente	Cefaclor, Cefprozil Penicilinas Tetraciclina Sulfonamidas Macrólidos Griseofulvin, Itraconazol	Antiepiléticos Fluoxetina Clopidogrel Bupropiona Estreptoquinase Insulina detemir Imunoglobulina Agentes biológicos
Eritema pigmentado fixo	Horas a dias	Variável	Ausente	Variável	Sulfonamidas, Vancomicina, Amoxicilina, Cotrimoxazole Acetaminofeno Ibuprofeno Fenobarbital, Fenitoína Hidroxizina, Loratidina Metilfenidato, Pseudoefedrina	
Eritema multiforme	2-4 semanas	Presente	Variável	Variável	Penicilina AINES	
SSJ/NET	< 4 semanas	Presente	Variável	Presente	Fenobarbital, Carbamazepina, Lamotrigina Sulfonamidas Ácido valproico Acetaminofeno AINEs Cefalosporinas Macrólidos Ampicilina	
PEAG	Poucos dias (<4)	Presente	Variável	Variável	Beta-Lactâmicos Macrólidos Hipersensibilidade ao mercúrio Vacinas Outros: Trimetoprimo-sulfametoxazol, isoniazida, doxiciclina, carbamazepina, nistatina oral, metilfenidato, cetoconazole oral e acetaminofeno	
DRESS	2 – 8 semanas Resolução em semanas a meses.	Presente	Presente	Pouco frequente	Lamotrigina Carbamazepina Antibióticos	

seguida do exantema maculopapular em 30,3% e do eritema multiforme em 5,7% dos casos.¹

2.1. Exantema maculopapular

O exantema maculopapular constituiu uma reação de hipersensibilidade tipo IV.^{9,11,17-19} Caracteriza-se pelo aparecimento de máculas e pápulas eritematosas com início habitualmente no tronco e evolução centrífuga simétrica, geralmente com prurido associado. As lesões cutâneas

aparecem normalmente 7 a 14 dias após a exposição ao fármaco.^{17,19}

Os principais fármacos responsáveis nesta população são os β -lactâmicos, seguidos de outros antibióticos e antiepiléticos.¹⁷ Para além disso verificou-se a existência de uma associação entre a infeção pelo vírus Epstein-Barr e a utilização de ampicilina e a probabilidade de desenvolver esta toxidermia, associação essa que se verifica maioritariamente na idade pediátrica.^{19,20}

Educação Médica Contínua

Trata-se de uma toxidermia autolimitada, pelo que geralmente a descontinuação do fármaco é suficiente para que as lesões regridam no período de 1 a 2 semanas.¹⁷

2.2. Urticária

Na maioria dos estudos conduzidos em crianças, a urticária foi a segunda mais frequente toxidermia encontrada,^{17,19} excepto num estudo em que representou cerca de metade dos casos de toxidermia nesta faixa etária.¹

A urticária medicamentosa é habitualmente uma reacção de hipersensibilidade tipo I que surge nas primeiras horas após a exposição ao fármaco e as lesões, individualmente, regridem completamente em 24 a 48 horas.^{9,11,17,18,21,22}

Nas crianças é muito frequente o aparecimento concomitante de angioedema (periorbital, mãos, pés, genitais, mucosas). O prurido, contudo, é inconstante e as lesões anulares e policíclicas gigantes também não são frequentes nesta faixa etária ao contrário da população adulta.⁹

A urticária induzida por fármacos pode ser imunomediada – pela IgE – mais frequentemente induzida por penicilinas, ou de patogénese não imunológica – acção direta do fármaco nos mastócitos – como a que se verifica com os anti-inflamatórios não esteroides (AINÉs), opioides (ex. codeína) e agentes de contraste radiológico.²³

2.3. Eritema multiforme / Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólise epidérmica tóxica

O eritema multiforme (EM) é uma reacção aguda, auto-limitada, de hipersensibilidade tipo IV, caracterizada por pápulas em forma de alvo, simétricas e de distribuição acral e facial, que pode estar ou não associada ao envolvimento das mucosas. O EM tem sido associado à SSJ e à NET como uma manifestação mais ligeira de um *continuum* que engloba estas três toxidermias.^{9,11,19,24} Na verdade, particularmente em idade pediátrica esta associação faz sentido, uma vez que ao contrário da idade adulta em que a maioria dos casos de EM decorrem de hipersensibilidade a microorganismos exógenos, nesta faixa etária os fármacos são reportados como a causa em 46% dos casos. A penicilina e os AINES são os compostos mais frequentemente envolvidos.²⁵

Por sua vez, a SSJ e a NET são toxidermias raras mas graves, com taxas de mortalidade de 5% para a SSJ e que podem chegar aos 30-50% para a NET, na população geral.⁴ Caracterizam-se por um extenso descolamento da epiderme, classificando-se como SSJ quando acomete menos de 10% da superfície corporal, NET quando envolve mais de 30% e *overlap* SSJ/NET quando afeta entre 10 a 30%, na presença de um eritema em alvo atípico.^{3,24}

A taxa de mortalidade da SSJ/NET em crianças é inferior à observada nos adultos, contudo verifica-se que a percentagem de complicações a longo-prazo (como sequelas oculares, sinequias genitais, cicatrizes inestéticas) é superior em idade pediátrica, assim como a taxa de recorrência.^{17,26,27}

Os pacientes manifestam geralmente uma fase prodromica que se assemelha a uma infeção do trato respiratório superior, um a 3 dias antes do aparecimento



Figura 1 - Síndrome de Stevens-Johnson.

das lesões cutâneas.¹⁷ As primeiras lesões aparecem como máculas eritematosas ou purpúricas, inicialmente no tronco e depois com distribuição centrífuga. Estas lesões evoluem para bolhas flácidas e conseqüentemente ocorre descolamento da epiderme (Figs 1 e 2).^{4,28} Verifica-se ainda envolvimento das mucosas em 90% dos pacientes, com lesões eritematosas e erosivas; mas a ausência de manifestações mucosas não excluiu o diagnóstico.⁴

Os fármacos são a principal causa de SSJ/NET em idade pediátrica.^{9,19} O estudo mais relevante realizado em crianças verificou que os principais fármacos associados a esta toxidermia são as sulfonamidas, fenobarbital, carbamazepina e lamotrigina, seguidos do valproato, paracetamol e os AINES. Por outro lado, não foi encontrada associação com os oxicam, nevirapina e alopurinol que tão frequentemente são responsáveis por esta toxidermia nos adultos.²⁷



Figura 2 - Síndrome de Stevens-Johnson, observando-se marcado descolamento da epiderme.

O SCORTEN (SCORE of Toxic Epidermal Necrolysis), o principal score utilizado para calcular o prognóstico desta toxidermia, ainda não está validado para a idade pediátrica.^{4,26}

2.4. Eritema pigmentado fixo

O eritema pigmentado fixo é uma reação de hipersensibilidade tipo IV cuja característica patognomónica é o aparecimento da lesão sempre no mesmo local a cada administração do fármaco.^{17,18} É mais frequente em crianças do que em adultos, apresentando-se com placas, máculas ou bolhas arredondadas ou ovais bem demarcadas que aparecem preferencialmente nos lábios, tronco, pernas, braços ou genitais - a última mais frequente em adolescentes do sexo masculino.^{29,30} Pode ocorrer como lesão única (mais comum), lesões múltiplas ou quadro generalizado.²⁹

As lesões surgem 30 minutos a 8 horas (até dias) após a ingestão do fármaco causador e os principais fármacos responsáveis fazem parte das classes de antibióticos, analgésicos, anti-histamínicos e antiepiléticos.^{17,18,29,30} Outros fármacos de uso crescente na idade pediátrica também têm sido associados ao eritema pigmentado fixo como é o caso da pseudoefedrina e do metilfenidato.¹⁷ Após a descontinuação do fármaco, a lesão desaparece em poucos dias deixando uma hiperpigmentação residual no local da lesão.

2.5. Reações do tipo doença do soro (SSLR)

Ao contrário da verdadeira “doença do soro”, estas reações não são reações de hipersensibilidade tipo III e, portanto, não se manifestam com vasculite, hipocomplementemia ou presença de complexos imunes circulantes.¹⁷ Em vez disso, parecem ser resultado de um defeito no metabolismo de intermediários reativos e apresenta-se como uma tríade de exantema, febre e artralgia.^{9,31} O exantema é geralmente urticariforme ou morbiliforme, aparece 7 a 21 dias após a exposição e, ao contrário da urticária, as lesões são fixas e não desaparecem ao fim de 24 a 48 horas. Pode ainda ser acompanhado de linfadenopatia, esplenomegalia, proteinúria, dor abdominal, náuseas e vómitos, pelo que deve ser feito o diagnóstico diferencial de síndrome de DRESS.^{9,19}

O principal fármaco associado ao aparecimento destas reações é o cefaclor e, excluindo o cefprozil, não se verificou reatividade cruzada com outros β-lactâmicos ou cefalosporinas. Contudo, muitos médicos desaconselham a utilização dessa classe de fármacos nestes pacientes.^{17,19}

Outros fármacos estão associados ao desenvolvimento desta toxidermia como antibióticos, antiepiléticos e, mais recentemente, os agentes biológicos (rituximab, omalizumab, infliximab e natalizumab). Os restantes estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resumo das principais manifestações e fármacos envolvidos nas diferentes toxidermias em idade pediátrica.

FÁRMACO	ALELO HLA	TOXIDERMIA	GRUPO ÉTNICO
Abacavir	B*57:01		Caucasianos
Alopurinol	B*58:01	SSJ/NET DRESS	Asiáticos e não asiáticos
Carbamazepina	B*15:02, B*15:08, B*15:11, B*15:18, B*15:21 A*31:01	SSJ/NET DRESS SSJ/NET EMP	Asiáticos Japoneses e Europeus
Oxcarbazepina	B*15:02	SSJ/NET	Taiwan, Chineses
Fenitoína	B*15:02	SSJ/NET	Chineses
Lamotrigina	B*15:02	SSJ/NET	Chineses
Nevirapina	DRB1*01:01 B*14:02 B*35:05 Cw8	DRESS/EMP	Australianos Sardenha Tailandeses Sardenha, Japão
Dapsona	B*13:01	DRESS	Chineses
Oxicam	B*73, B*12, A*2	SSJ/NET	Europeus
Sulfametoxazole	B*12, A*29, DR7	SSJ/NET	Europeus

HLA – antígeno leucocitário humano; SSJ – síndrome de Stevens-Johnson; NET – necrólise epidérmica tóxica; DRESS – síndrome de hipersensibilidade a fármacos

SSJ – síndrome de Stevens-Johnson; NET – necrólise epidérmica tóxica; PEAG – pustulose exantemática aguda generalizada; DRESS – síndrome de hipersensibilidade a fármacos; MS – membro superior

Educação Médica Contínua

Tal como a urticária, o SSLR trata-se de uma doença autolimitada com bom prognóstico e resolução total 1-6 semanas após a interrupção do fármaco.⁹

2.6. Pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG)

A PEAG é uma reação de hipersensibilidade tipo IV que é rara em idade pediátrica. Geralmente é autolimitada, mas que pode ter uma taxa de mortalidade relativamente elevada (5%).^{9,18,19,32}

A PEAG caracteriza-se por febre e eritoderma associada a pústulas estéreis e não-foliculares, que podem acometer toda a superfície corporal, mas com predileção pela face e pregas cutâneas. Pode estar associada a neutrofilia e eosinofilia periférica moderada.³³ Pode ainda existir envolvimento não-erosivo das mucosas, contudo, é importante notar que não há sinais de envolvimento de outros órgãos.¹⁹

A principal causa desta toxidermia na idade pediátrica são os β -lactâmicos e os macrólidos. Outras etiologias foram encontradas incluindo a hipersensibilidade ao mercúrio, vacinas e infeções virais (Epstein-Barr virus, Parvovirus B19, citomegalovírus, entre outras).^{19,32,34}

Surge poucos dias após a exposição e a descontinuação do fármaco está associada a resolução das lesões pustulosas em poucos dias, seguida de descamação.³³

2.7. Síndrome de hipersensibilidade a fármacos

A síndrome de hipersensibilidade a fármacos, também designada DRESS, é uma toxidermia rara, mas potencialmente fatal, com uma taxa de mortalidade estimada de 10%. É uma reação de hipersensibilidade tipo IV que se caracteriza por um exantema maculopapular com envolvimento multiorgânico, por ser uma reação de início mais tardio (4-8 semanas após toma do fármaco) e por ter uma fase de recuperação mais longa do que as restantes toxidermias (> 3 semanas).^{9,35,36} O exantema normalmente começa na face e tronco e pode ser acompanhado de edema facial. Verifica-se linfadenopatia habitualmente dolorosa, associada a alterações hematológicas como eosinofilia e linfocitose/presença de linfócitos atípicos em circulação, e disfunção de órgãos internos. O fígado é o órgão mais frequentemente afetado, mas pode apresentar-se com insuficiência renal aguda, pneumonite, cardiomiopatia, meningite, encefalite, disfunção pancreática ou tiroideia.⁹

Outro aspeto importante desta toxidermia é que está amplamente relacionada com a reativação de infeções virais, nomeadamente do grupo do vírus herpes (HHV-6). Ainda não está determinado se esta é causa ou consequência da reação de hipersensibilidade, nem se está associada a maior gravidade da toxidermia.³⁷

Os principais fármacos implicados na idade pediátrica foram os antiepiléticos e os antibióticos, contrariamente aos adultos em que, para além destes, parecem estar implicados o alopurinol, a dapsona e os tuberculostáticos.^{38,39}

2.8. Erupções de fotossensibilidade

As erupções de fotossensibilidade são causadas pela exposição a um determinado fármaco e à radiação solar e podem ser divididas classicamente em dois tipos: reações de fototoxicidade semelhantes a queimaduras solares (com eritema, edema e bolhas) e reações de fotoalergia com um padrão de eczema.⁴⁰

Estas toxidermias são muito raras na idade pediátrica e provavelmente por esse motivo os principais fármacos implicados não estão tão bem identificados como nos adultos.⁴¹ Ainda assim, os protetores solares de uso tópico e o antifúngico sistémico voriconazol foram reconhecidos como os principais responsáveis dos raros casos relatados na literatura.^{42,43}

2.9. Reações liquenoides, vasculites e lúpus induzido por fármacos.

Estas toxidermias são extremamente raras na idade pediátrica ao contrário da idade adulta. Encontram-se na literatura relatos de casos esporádicos.⁹

3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE TOXIDERMIAS

O diagnóstico e tratamento das toxidermias em idade pediátrica é essencialmente idêntico ao descrito para a população adulta. Na maioria das toxidermias o diagnóstico é clínico, feito através de uma história detalhada das manifestações clínicas, dos vários fármacos administrados e sua relação temporal com o início da toxidermia, as doses usadas e possível suscetibilidade individual. Muitos algoritmos de avaliação de causalidade das RAMs foram propostos ao longo dos anos para determinar a força da relação causal, parecendo que o algoritmo WHO-UMC é o melhor para avaliar os casos intra-hospitalares em comparação com o algoritmo proposto por Naranjo *et al.*⁴⁴

Contudo, o estabelecimento de uma relação de causalidade de um fármaco nem sempre é aparente e a dificuldade de diagnóstico é ainda maior na idade pediátrica pela elevada incidência de exantemas víricos que mimetizam muitas das reações adversas a fármacos. Algumas características que podem ajudar a distinguir os exantemas víricos das toxidermias encontram-se resumidas na Tabela 3. Por outro lado, em alguns casos pode-se verificar uma interação infeção-fármaco com o sistema imune do hospedeiro que pode resultar na reação cutânea idiossincrática (ver acima conceito p-i). Nestes casos pode mesmo verificar-se que a reação não se repercute em tomas futuras do fármaco.

Em caso de dúvida no diagnóstico pode ser necessário recorrer a meios complementares de diagnóstico, nomeadamente a realização de estudo analítico e à biópsia cutânea que parece ter um papel limitado na medida em que ainda não foram encontradas características histopatológicas específicas da toxidermia que a distingam de outras etiologias. De facto, nem a presença de eosinófilos, que durante muitos anos se pensava serem mais a favor de uma causa iatrogénica, podem ser considerados específicos.^{47,48}

Tabela 3 - Características diferenciadoras de exantema morbiliforme causado por fármacos e vírico.

EXANTEMA MORBILIFORME A FÁRMACOS	EXANTEMA VÍRICO
Eritema, pápulas, por vezes bolhas e pústulas	Possibilidade de enantema, petéquias e úlceras orais
Tronco e evolução centrífuga simétrica	Por vezes localizações mais restritas, como as extremidades
Sem predileção sazonal	Alguns são mais frequentes em determinadas épocas do ano
Biópsia: imunohistoquímica positiva para Fas-L, IL-5, perforina e granzina B	Biópsia: hemorragia dos tecidos
Algoritmo de avaliação de causalidade	Serologia, PCR

Fas-L – Fas-ligando; IL-5 – interleucina 5; PCR – polymerase chain reaction.

Ainda assim a biópsia pode ser útil na distinção de uma causa vírica ou auto-imune e estão a ser estudados novos marcadores imuno-histoquímicos - Fas-L, IL-5, perforina e granzina B - que poderão ajudar na identificação dos casos de exantema maculopapular induzidos por fármacos.^{47,49}

O diagnóstico etiológico, além da história clínica, pode ser complementado com testes cutâneos realizados após a resolução da toxidermia (testes epicutâneos ou intradérmicos de leitura retardada - para as reações de hipersensibilidade tipo IV - ou testes intradérmicos ou *prick* de leitura imediata – no caso das reações de hipersensibilidade tipo I) ou até testes de provocação nas toxidermias menos graves.^{4,9,45,46} Os testes *in vitro*, alguns dos quais passíveis de ser realizados na fase aguda da toxidermia, incluem a pesquisa de IgE específica do fármaco nas reações imediatas, e estão a ser validados meios de diagnóstico *in vitro* como o teste de transformação ou ativação de linfócitos ou de produção de citocinas (ELISPOT) nas formas de toxidermias retardadas. O teste de transformação linfocitária apresenta uma especificidade de cerca de 95% e maior sensibilidade do que os testes epicutâneos na fase de recuperação das toxidermias.⁵⁰ Uma outra futura relevância destes testes *in vitro* será a sua utilidade na deteção de reações de hipersensibilidade cruzada.^{9,50}

Relativamente ao tratamento, e tendo em conta que a maioria das toxidermias tem um carácter autolimitado, este baseia-se primariamente na suspensão do fármaco implicado e na terapêutica de suporte, eventualmente com recurso a anti-histamínicos sistémicos para alívio do prurido ou analgésicos em caso de dor.⁵¹

No caso das toxidermias mais graves, é importante

relembrar mais uma vez que o score de prognóstico da SSJ/NET (SCORTEN), que nos dão uma ideia da previsibilidade de mortalidade desta toxidermia, não está ainda validado para a idade pediátrica.^{4,26} Da mesma forma, os critérios de gravidade das toxidermias na idade pediátrica parecem ser presuntivamente os mesmos do adulto: dor cutânea (em lugar do prurido), envolvimento erosivo das mucosas, descolamento da epiderme, sinal de Nikolsky positivo, febre elevada, envolvimento sistémico (linfadenopatia, artralgia), entre outros.⁵² O tratamento destas toxidermias, tal como no adulto, passa pela administração de corticosteroides sistémicos ou imunoglobulina intravenosa (IGIV).^{17,26} A IGIV foi estudada no tratamento de casos graves de SSJ/NET em crianças e parece ter algum benefício em termos de redução do tempo de hospitalização, ao contrário dos corticosteroides que cada vez mais alguns autores desaconselham.^{53,54} No caso do DRESS, também os corticosteroides sistémicos e a IGIV têm sido usados em casos graves, mas ainda não há estudos conduzidos em crianças.^{17,55} A administração de ciclosporina, infliximab ou plasmaférese pode ser instituída em adultos em casos refratários, no entanto não existe na literatura a referência à administração destes fármacos para tratamento das toxidermias em idade pediátrica.^{53,54}

Na ausência de uma alternativa terapêutica igualmente eficaz e segura que permita a suspensão do fármaco causador, pode-se proceder à indução de tolerância, com a ressalva dos casos de toxidermias mais graves (DRESS ou SSJ/NET) em que esta modalidade não deve ser feita.⁴⁶

DISCUSSÃO

As toxidermias parecem ser as únicas RAMs que são mais frequentes na idade pediátrica do que na população adulta (35% vs 23%). Esta diferença pode ser em parte explicada pela diferente fisiologia da pele das crianças que as pode predispor mais a este tipo de reação adversa.¹² Para além disso, ao contrário da população adulta em que parece haver uma maior proporção de indivíduos do sexo feminino acometidos, esta proporção inverte-se na idade pediátrica. Considerou-se que esta diferença se deve ao facto de determinadas patologias nas crianças serem também mais prevalentes no sexo masculino, como é o caso da asma e do transtorno de *deficit* de atenção/hiperatividade.¹²

Por outro lado, também as classes de fármacos mais frequentemente implicados na génese das toxidermias são diferentes quando consideramos as duas faixas etárias. Enquanto que os antibióticos e AINEs (à exceção dos oxicam) são transversalmente indutores de toxidermia em ambas as faixas etárias, na idade pediátrica as vacinas, os antiepiléticos, os anti-histamínicos, o metilfenidato e a pseudoefedrina são mais frequentemente relatados. Contrariamente, na idade adulta o alopurinol, os tuberculostáticos, a nevirapina e os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) são fármacos frequentemente implicados.^{27,38,39,56} Esta diferença tem por base o facto de as próprias patologias inerentes a cada faixa etária serem também elas diferentes, verificando-se

Educação Médica Contínua

uma maior proporção de casos de doenças infecciosas e doenças do foro neurológico (epilepsia) nas crianças.¹⁰

Relativamente ao padrão de toxidermia mais frequentemente encontrado em idade pediátrica verificou-se que a urticária e o exantema maculopapular foram as reações mais frequentemente relatadas, seguidas do EM e eritema pigmentado fixo; ao passo que, na idade adulta, para além de exantema maculopapular, há uma maior proporção de casos de SSJ, NET, DRESS e reações de fotossensibilidade.^{1,56} Ainda não se sabe bem o porquê deste diferente padrão de apresentação, mas dever-se-á muito provavelmente à diferente metabolização dos fármacos nas crianças e ao facto de os próprios fármacos implicados serem diferentes. Para além disso, verificou-se que em idade pediátrica existe uma maior associação do EM aos fármacos (46% dos casos), contrariamente à idade adulta em que apenas 10% se associam a iatrogenia medicamentosa.²⁵

No que diz respeito às toxidermias mais graves (SSJ, NET), observou-se uma menor taxa de mortalidade associada à idade pediátrica, mas uma maior incidência de complicações a longo prazo e recorrências.²⁶ Teria interesse perceber a razão pela qual tal ocorre e sensibilizar os profissionais de saúde para um acompanhamento prolongado destas crianças em busca de possíveis sequelas de longo prazo.

Relativamente ao caminho a percorrer no estudo das toxidermias na idade pediátrica é de destacar a necessidade de aprofundar o estudo de testes genéticos associados a HLAs, à semelhança dos estudos conduzidos para a população adulta, de forma a identificar a priori as crianças com maior suscetibilidade para determinadas toxidermias. Da mesma forma, destaca-se a necessidade de aumentar o número de ensaios clínicos que definam a farmacocinética e farmacodinâmica dos principais fármacos usados na idade pediátrica, de forma a aumentar a segurança da sua utilização. Por outro lado, também o estudo da eficácia e segurança das terapêuticas sistémicas disponíveis para tratamento das toxidermias mais graves deve ser aprofundado para a população pediátrica. Por último, para melhorar a gestão de toxidermias graves como a SSJ/NET, teria interesse validar o SCORTEN para a idade pediátrica. Todas estas medidas poderão no futuro reduzir de forma significativa a incidência e taxa de mortalidade das toxidermias na população em estudo.

Neste ponto, um aspeto que merece ser referido é a importância da notificação regular das reações adversas a fármacos, que tem um papel fundamental no aumento da segurança dos fármacos usados na idade pediátrica, onde os ensaios clínicos são ainda muito escassos. De facto, um estudo que analisou os dados dos últimos 6 anos da unidade de farmacovigilância portuguesa verificou que a subnotificação continua a observar-se, com apenas um pequeno número de profissionais de saúde efetivamente devotos à notificação regular.⁵⁷

Por último, uma menção especial a um grupo particular de crianças, que não foi alvo de estudo neste artigo, que são as crianças com uma neoplasia maligna, com infeção

VIH ou doenças autoimunes, que representam um grupo particularmente em risco de RAMs, uma vez que estão mais expostas ao uso generalizado de fármacos e nas quais muitas vezes a interrupção de um fármaco não representa uma decisão fácil.⁹

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have consent of the legal guardian to publish the images.

REFERÊNCIAS

1. Dilek N, Ozkol HU, Akbas A, Kilinc F, Dilek AR, Saral Y, et al. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:368-71.
2. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Hefele B, Tomlin S, Jackman J, et al. Adverse drug reactions in children--International Surveillance and Evaluation (ADVISE): a multicentre cohort study. *Drug Saf*. 2012;35:481-94.
3. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, et al. Stevens-johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8:e68231.
4. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:505-10.
5. Neubert A. Pharmacovigilance in pediatrics: current challenges. *Paediatr Drugs*. 2012;14:1-5.
6. Lee WJ, Lee TA, Pickard AS, Caskey RN, Schumock GT. Drugs associated with adverse events in children and adolescents. *Pharmacotherapy*. 2014;34:918-26.
7. Darnis D, Mahe J, Vrignaud B, Guen CG, Veyrac G, Jolliet P. Adverse drug reactions in pediatric emergency medicine. *Ann Pharmacother*. 2015;49:1298-304.
8. Durrieu G, Batz A, Rousseau V, Bondon-Guitton E, Petiot D, Montastruc JL. Use of administrative hospital database to identify adverse drug reactions in a Pediatric University Hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1519-26.
9. Noguera-Morel L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:403-26.
10. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf*. 2012;35:519-33.
11. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am*.

- 2010;94:645-64, xv.
12. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using VigiBase. *Drug Saf.* 2011;34:415-28.
 13. Kaniwa N, Saito Y. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A* 31:01 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4:246-53.
 14. Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. *J Immunol Res.* 2014;2014:565320.
 15. Amstutz U, Ross CJ, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ, Shear NH, Hayden MR, et al. HLA-A 31:01 and HLA-B 15:02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children. *Clin Pharmacol Therap.* 2013;94:142-9.
 16. Pichler WJ. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. *World Allergy Organ J.* 2008;1:96-102.
 17. Heelan K, Shear NH. Cutaneous drug reactions in children: an update. *Paediatr Drugs.* 2013;15:493-503.
 18. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016;38:75-86.
 19. Song JE, Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruptions. *Clin Dermatol.* 2014;32:516-23.
 20. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E, Mor O, Rudich H, Paret G, et al. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics.* 2013;131:e1424-7.
 21. Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:557-70; quiz 71-2.
 22. Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:541-55; quiz 55-6.
 23. Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Plaza-Seron MC, Dona I, Torres-Jaen MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:259-69.
 24. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012;51:889-902.
 25. Keller N, Gilad O, Marom D, Marcus N, Garty BZ. Nonbullous Erythema multiforme in hospitalized children: a 10-year survey. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:701-3.
 26. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011;128:723-8.
 27. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics.* 2009;123:e297-304.
 28. Treat JR. Skin signs of severe systemic medication reactions. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2012;42:193-7.
 29. Heng YK, Yew YW, Lim DS, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1539-44.
 30. Morelli JG, Tay YK, Rogers M, Halbert A, Krafchik B, Weston WL. Fixed drug eruptions in children. *J Pediatr.* 1999;134:365-7.
 31. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther.* 2013;26:467-75.
 32. Kardaun SH, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2010;37:1220-9.
 33. Ozmen S, Misirlioglu ED, Gurkan A, Arda N, Bostanci I. Is acute generalized exanthematous pustulosis an uncommon condition in childhood? *Allergy.* 2010;65:1490-2.
 34. Ropars N, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with primary Epstein-Barr virus infection. *JAAD Case Rep.* 2015;1:9-11.
 35. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071-80.
 36. Pirmohamed M, Friedmann PS, Molokhia M, Loke YK, Smith C, Phillips E, et al. Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury. *Clin Pharmacol Therap.* 2011;89:896-901.
 37. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2015;172:1090-5.
 38. Yang MS, Kang MG, Jung JW, Song WJ, Kang HR, Cho SH, et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162:346-54.
 39. Sasidharanpillai S, Sabitha S, Riyaz N, Binitha MP, Muhammed K, Riyaz A, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms in Children: A Prospective Study. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:e162-5.
 40. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34:571-81.
 41. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:424-31.
 42. Cook N, Freeman S. Photosensitive dermatitis due to sunscreen allergy in a child. *The Australas J Dermatol.* 2002;43:133-5.
 43. Sheu J, Hawryluk EB, Guo D, London WB, Huang JT.

Educação Médica Contínua

- Voriconazole phototoxicity in children: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:314-20.
44. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, Mastroianni PC. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *PloS One.* 2017;12:e0171470.
 45. Ferner RE. Adverse drug reactions in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:105-9; quiz 9-10.
 46. Antunes J BS, Prates S, Amaro C, Leiria-Pinto P. Alergia a fármacos com manifestações cutâneas - abordagem diagnóstica. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2012;70:277-89.
 47. Bellini V, Pelliccia S, Lisi P. Drug- and virus- or bacteria-induced exanthems: the role of immunohistochemical staining for cytokines in differential diagnosis. *Dermatitis.* 2013;24:85-90.
 48. Seitz CS, Rose C, Kerstan A, Trautmann A. Drug-induced exanthems: correlation of allergy testing with histologic diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:721-8.
 49. Wang EC, Lee JS, Tan AW, Tang MB. Fas-ligand staining in non-drug- and drug-induced maculopapular rashes. *J Cutan Pathol.* 2011;38:196-201.
 50. Polak ME, Belgi G, McGuire C, Pickard C, Healy E, Friedmann PS, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol.* 2013;168:539-49.
 51. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43:758-66.
 52. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Fitzpatrick's Colour Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology.* 6th ed. London: McGraw Hill;2009.
 53. Britton P, Deng L. Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Stevens Johnson syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2011;47:392-5.
 54. Romero-Tapia SJ, Camara-Combaluzier HH, Baeza-Bacab MA, Cerino-Javier R, Bulnes-Mendizabal DP, Virgen-Ortega C. Use of intravenous immunoglobulin for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: Report of two cases secondary to anticonvulsants. *Allergol Immunopathol.* 2015;43:227-9.
 55. Newell BD, Moinfar M, Mancini AJ, Nopper AJ. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol.* 2009;26:536-46.
 56. Calistru AM, Cunha AP, Azevedo F. Toxidermias - estudo dos casos internados num hospital central (2000-2010). *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2011;69:585-92.
 57. Batel-Marques F, Penedones A, Mendes D, Alves C. Outcomes from the first 6 years of operation of the Central Portugal pharmacovigilance Unit. *J Patient Saf.* 2016 (in press).

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Quais são as toxidermias mais frequentes em idade pediátrica?

- a) Exantema maculopapular, eritema pigmentado fixo e urticária;
- b) Urticária, pustulose exantemática aguda generalizada e exantema maculopapular;
- c) Exantema maculopapular, urticária e eritema multiforme.

2. Quais são os fármacos que estão mais frequentemente implicados em toxidermia pediátrica do que adulta?

- a) Vacinas, antiepiléticos, alopurinol, metilfenidato e pseudoefedrina;
- b) Vacinas, antiepiléticos, anti-histamínicos, metilfenidato e pseudoefedrina;

- c) Vacinas, AINEs, anti-histamínicos, metilfenidato e pseudoefedrina.

3. Qual o caminho a percorrer no estudo das toxidermias em idade pediátrica?

- a) Validar o SCORTEN para a idade pediátrica.
- b) Aumentar o número de ensaios clínicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos mais usados na idade pediátrica;
- c) Aumentar o número de estudos que comprovem a segurança e eficácia na idade pediátrica das terapêuticas disponíveis para tratar as toxidermias mais graves;
- d) Aprofundar o estudo de testes genéticos associados a HLA para a população pediátrica;
- e) Todas as anteriores.

Chave: 1(c); 2(b); 3e