

Farmacodermia induzida por Voriconazol em um paciente com Aspergilose Angioinvasiva e Leucemia Mieloide Aguda: relato de caso e revisão de literatura

Voriconazole-induced pharmacodermia in a patient with Angioinvasive Aspergillosis and Acute Myeloid Leukemia: case report and literature review

DOI:10.34119/bjhrv7n1-129

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 12/01/2023

Nathália Fuck de Morais Bezerra

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) - campus de Trindade
Endereço: Av. Guapó, Qd. 45, Lt. 02, Setor Maysa I, Trindade – GO, CEP: 75380-289
E-mail: nathalia.bezerra@academico.unifimes.edu.br

Morgana Kelly Borges Prado

Doutora em Ciências pelo programa de pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP - USP)

Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) - campus de Trindade
Endereço: Av. Guapó, Qd. 45, Lt. 02, Setor Maysa I, Trindade – GO, CEP: 75380-289
E-mail: morgana.prado@unifimes.edu.br

Vanuza Rosa Maria

Residência Médica em Pediatria pelo Hospital Pequeno Príncipe e Especialista pela Sociedade Brasileira de pediatria, Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica pelo Hospital da Criança de Brasília José de Alencar (HCB) e Especialista pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)

Instituição: Associação de Combate ao Câncer de Goiás
Endereço: R. 239, 206, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, CEP: 74605-070
E-mail: vanuzamariarosa@gmail.com

RESUMO

As farmacodermias ou reações cutâneas adversas a medicamentos (RCAM), representam um espectro de condições que afetam a pele, seus anexos e as mucosas, desencadeadas ou agravadas pelo uso de medicamentos. Estudos mostram que reações cutâneas estão presentes em 5 a 15% dos pacientes tratados com medicamentos. Destes 0,1% apresentarão reações cutâneas graves, podendo necessitar de hospitalização, resultar em incapacidade persistente e significativa ou óbito. Este artigo, trata de um estudo observacional e descritivo, do tipo relato de caso de uma criança em tratamento para leucemia mieloide aguda, diagnosticada com aspergilose angioinvasiva, que desenvolveu farmacodermia após uso de voriconazol. Além disso, foi realizada uma revisão da literatura que aborda a complexidade do tratamento de infecções fúngicas invasivas, com foco especial no uso do voriconazol em pacientes imunossuprimidos. Destaca-se a importância do voriconazol como agente antifúngico de escolha, devido à sua ampla atividade antifúngica e mecanismo de ação. No entanto, são discutidas as dificuldades associadas à farmacocinética, incluindo a notável variabilidade nos níveis plasmáticos,

influenciada por fatores genéticos e outros fatores multifacetados. Ainda, foram reportados os desafios específicos relacionados à administração pediátrica, levando em consideração a menor biodisponibilidade oral e a necessidade de dosagens superiores. Por fim, foram exploradas as possíveis reações adversas ao voriconazol, com ênfase nas farmacodermias.

Palavra-chave: reações adversas, antifúngico, imunossupressão.

ABSTRACT

Pharmacodermias or adverse cutaneous drug reactions (ACDR) represent a spectrum of conditions that affect the skin, its appendages, and mucous membranes, triggered or aggravated by the use of medications. Studies show that cutaneous reactions are present in 5 to 15% of patients treated with drugs. Of these, 0.1% will present severe cutaneous reactions, which may require hospitalization, result in persistent and significant disability, or even death. This article presents an observational and descriptive study, a case report of a child undergoing treatment for acute myeloid leukemia, diagnosed with invasive aspergillosis, who developed pharmacodermia after the use of voriconazole. Additionally, a literature review was conducted addressing the complexity of treating invasive fungal infections, with a special focus on the use of voriconazole in immunosuppressed patients. The importance of voriconazole as the antifungal agent of choice is emphasized due to its broad antifungal activity and mechanism of action. However, the difficulties associated with pharmacokinetics are discussed, including notable variability in plasma levels influenced by genetic factors and other multifaceted factors. Specific challenges related to pediatric administration are also reported, considering the lower oral bioavailability and the need for higher dosages. Lastly, possible adverse reactions to voriconazole were explored, with emphasis on pharmacodermias.

Keywords: adverse reactions, antifungal, immunosuppression.

1 INTRODUÇÃO

As farmacodermias, conhecidas também como reações cutâneas adversas a medicamentos (RCAM), representam um espectro de condições que afetam a pele, seus anexos e as mucosas, desencadeadas ou agravadas pelo uso de medicamentos (MEGDA et al., 2022). As apresentações iniciais dessas farmacodermias muitas vezes se manifestam como lesões cutâneas localizadas que podem progredir gradualmente, variando desde manifestações dermatológicas com áreas confluentes, bolhas, fotodermatites, eritema fixo, vasculites, erupções eczematosas ou liquenóides e púrpura, a situações graves, com necrose ou descolamento da epiderme, como é visto na síndrome de Stevens-Johnson (HIGH, 2021).

É crucial observar que as manifestações iniciais das farmacodermias dependem do tipo de medicamento e das características específicas do paciente. Isso é evidente no caso do voriconazol, um agente pertencente ao grupo dos triazóis de última geração, reconhecido por sua atividade robusta contra uma ampla gama de patógenos clinicamente relevantes, incluindo *Aspergillus* sp. e *Candida* sp. (SHI et al., 2019).

O perfil farmacocinético do voriconazol é notavelmente complexo, uma vez que sua eficácia não segue um padrão linear previsível. Vários fatores, como influências genéticas, disfunção hepática, idade e peso do paciente, bem como, interações medicamentosas, contribuem para uma considerável variação na dosagem efetiva do medicamento (SHI et al., 2019). Essa complexidade impõe desafios substanciais na determinação precisa da dosagem necessária e na avaliação dos resultados terapêuticos. Além disso, aumenta a susceptibilidade a reações cutâneas indesejáveis associadas ao uso do medicamento (NICHELLE et al., 2019).

No contexto do manejo das reações adversas a medicamentos, a estratégia terapêutica inicial geralmente se concentra na identificação e interrupção imediata do fármaco responsável pela reação adversa. Em casos de reações cutâneas leves, a aplicação de terapias tópicas, como compressas e cuidados locais, é comumente recomendada para aliviar os sintomas e promover a cicatrização. Por outro lado, em situações mais graves e generalizadas, caracterizadas por extensas lesões cutâneas de natureza tóxica, a administração de corticosteróides é frequentemente indicada para controlar a resposta imunológica e reduzir o dano tecidual (REDWOOD et al., 2018).

Nesse contexto, identificar precocemente pacientes em risco para o desenvolvimento de RAMs e determinar quando as reações podem progredir para uma lesão cutânea grave é fundamental. Aqui relatamos o caso de um indivíduo diagnosticado com Aspergilose angioinvasiva sob tratamento para leucemia mieloide aguda, em um Hospital de referência para tratamento de câncer, em Goiânia, Goiás. Foram discutidos os principais aspectos relacionados à complexidade do tratamento de infecções fúngicas invasivas, com foco especial no uso do voriconazol em pacientes imunossuprimidos, dificuldades associadas à farmacocinética, desafios específicos relacionados à administração pediátrica, e por fim, foram exploradas as possíveis reações adversas ao voriconazol, com ênfase nas farmacodermias.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa observacional e descritiva do tipo relato de caso de um indivíduo que desenvolveu farmacodermia após uso de voriconazol. A investigação foi conduzida por meio da análise dos registros médicos da paciente, além de seus exames laboratoriais e exames de imagem.

Para a revisão da literatura, a base de dados PubMed foi empregada, utilizando os seguintes termos de busca: "farmacodermia", "reação adversa a medicamento" e "reação de hipersensibilidade a fármaco". Os critérios de inclusão envolveram artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, sendo considerados pertinentes aqueles disponíveis na íntegra de forma

gratuita, enquanto foram excluídos os artigos de revisão bibliográfica e os que não se relacionam diretamente à temática em questão. No PubMed, um total de 23 resultados foram encontrados, dos quais 11 artigos foram selecionados devido à sua relevância e compatibilidade com o tema.

Todas as etapas deste estudo foram conduzidas de acordo com os princípios éticos estabelecidos e foram aprovadas pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Câncer Araújo Jorge. Após a obtenção da aprovação, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi disponibilizado e, após a assinatura, o relato de caso foi executado.

3 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, diagnosticada aos 13 anos com Leucemia Mieloide Aguda, iniciou tratamento quimioterápico convencional na ocasião, entrando em remissão hematológica 30 dias após o início do tratamento, ao final da indução. Durante a terapia quimioterápica de consolidação, a paciente foi diagnosticada com aspergilose angioinvasiva, uma complicação associada ao tratamento quimioterápico, sendo iniciado tratamento com voriconazol endovenoso na ocasião.

Quatro meses após o início do uso do voriconazol, a paciente apresentou uma discreta hiperemia na pele, sem outros sintomas associados. Nas três semanas seguintes, já durante a terapia de manutenção, quimioterapia para doença de base, observou-se aumento da extensão da lesão em pele, tendo como suspeita dermatite atópica com infecção secundária para o quadro cutâneo. Apesar do tratamento instituído, a paciente evoluiu com pápulas hiperemiadas e descamativas em face, tronco e membros (Figura 1 e 2).

Figura 1. Reação cutânea da admissão



Fonte: Os próprios autores

Figura 2. Reação cutânea da admissão



Fonte: Os próprios autores

Nos dois meses seguintes, as lesões evoluíram com períodos de melhora e recrudescência, sem melhora completa, apesar do diagnóstico e tratamento otimizado para dermatite atópica, após avaliação de dermatologista, e do uso frequente de antibióticos devido a hipótese de infecção pela eritrodermia. No seguimento clínico foram evidenciadas alterações nos exames laboratoriais, destacados na tabela 1.

Tabela 1. Exames da ocasião de acordo com a data de realização.

Data de acordo com a admissão	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Neutrófilos	Plaquetas	TGO	TGP	Creatinina	Uréia	Fosfatase Alcalina	GammaGT
15 dias após a admissão	13,3	39	2600	1040	255000		326	0,4	23	-	-
30 dias após a admissão	13,2	39	5300	2968	272000	64	98	0,6	30	-	-

Fonte: Os próprios autores, a partir dos dados do prontuário da paciente.

Os exames realizados 15 dias após seguintes mostraram melhora da função hepática, de acordo com a tabela 1, linha 2. Cerca de 30 dias após os primeiros exames alterados surgiram novas alterações nos exames laboratoriais, como exemplificado na tabela 1, linha 3.

Embora o paciente estivesse seguindo fielmente a prescrição dos cremes indicados para o tratamento da dermatite atópica, suas lesões persistiram, caracterizando um quadro clínico de eritrodermia crônica generalizada, sem prurido ou sintomas sistêmicos, que na ocasião se localizava em faces, membros superiores e inferiores e no tronco da paciente, associada a máculas hiperocrômicas de 0,5 cm. As enzimas hepáticas permaneciam alteradas a exemplo dos exames anteriores.

Pela evolução foi indicada biópsia de pele e interrogada a hipótese de farmacodermia associada ao voriconazol. O antifúngico foi substituído por itraconazol após nova tomografia de tórax e discussão com a infectologia. A biópsia de pele evidenciou desordem de pigmentação, especificamente hiperpigmentação. No entanto, a causa exata desta hiperpigmentação ainda permanece a esclarecer, suscitando a possibilidade de ser de origem inflamatória ou de outra natureza.

A paciente evoluiu favoravelmente com resolução completa das lesões, normalização da função hepática nas duas semanas seguintes à descontinuação do voriconazol. Seguiu com

itraconazol por seis meses, o qual foi suspenso após o término do tratamento da leucemia mieloide aguda. Atualmente encontra-se 9 meses fora de terapia e assintomática, sem indícios de doença fúngica.

4 DISCUSSÃO

É amplamente reconhecido na comunidade médica que indivíduos imunossuprimidos, são suscetíveis à diversas infecções. Dentro dessa população, os pacientes criticamente doentes, em particular aqueles que estão recebendo tratamentos antineoplásicos, como a quimioterapia, enfrentam um risco significativamente aumentado de desenvolver aspergilose invasiva (NICHELLE et al. 2019). Isso é particularmente evidente no caso de crianças em tratamento contra neoplasias hematológicas, como ilustrado no relato de caso anteriormente mencionado.

O tratamento de doenças fúngicas invasivas é notoriamente desafiador, dada a limitada disponibilidade de medicamentos eficazes. No entanto, os fármacos triazóis emergem como uma das principais linhas terapêuticas nesse cenário. Entre esses agentes, o voriconazol se destaca como um triazol com uma abrangente atividade antifúngica, sendo comumente designado como o fármaco de escolha primária no combate à aspergilose invasiva (NICHELLE et al. 2019).

O mecanismo de ação do voriconazol se baseia na sua habilidade de obstruir a síntese de ergosterol, uma substância crucial nas membranas celulares dos fungos. Esse processo é efetuado por meio da inibição enzimática do lanosterol 14- α -desmetilase do citocromo P450 (CYP) fúngico (ALLEGRA et al. 2018).

O voriconazol possui absorção completa, embora sua eliminação siga um perfil farmacocinético não linear. Esse fenômeno está intrinsecamente ligado à saturação hepática, que pode prolongar o tempo de meia vida do fármaco dentro do organismo. Como resultado, o aumento da área sob a curva (ASC) do voriconazol está estreitamente vinculado à atividade de enzimas, notadamente a CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (ALLEGRA et al. 2018).

Avaliações clínicas têm reportado uma notável variabilidade interpessoal nos níveis plasmáticos do voriconazol, mesmo entre indivíduos saudáveis, com base na atividade dessas enzimas hepáticas. Estudos recentes revelaram que certos polimorfismos genéticos do gene que codifica a CYP2C19 resultam em taxas divergentes de metabolização do voriconazol, culminando em concentrações até quatro vezes mais elevadas em pacientes portadores desses polimorfismos. Dessa maneira, a farmacocinética não linear do VCZ pode ser racionalizada pelas variações genéticas no gene responsável pela codificação das enzimas hepáticas encarregadas de sua metabolização (NICHELLE et al. 2019).

Ademais, a concentração plasmática desse medicamento é notavelmente influenciada por uma série de fatores adicionais, incluindo, mas não limitados a idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), condições de saúde hepática, função renal, estado inflamatório e interações medicamentosas. Esses fatores desempenham um papel essencial na determinação do perfil farmacocinético do voriconazol em pacientes, apresentando um desafio significativo para a implementação de estratégias terapêuticas precisas e personalizadas (NICHELLE et al. 2019).

Em adição às considerações anteriores, é importante destacar que a biodisponibilidade oral do voriconazol em pacientes pediátricos é substancialmente menor em comparação com os adultos, com uma redução adicional observada quando o fármaco é co-administrado com alimentos. A literatura médica já documentou que pacientes pediátricos, devido ao aumento da depuração hepática e ao efeito de primeira passagem, demandam cargas e dosagens de manutenção superiores de voriconazol em comparação com os adultos (ALLEGRA et al. 2018).

Essa disparidade na farmacocinética pediátrica do voriconazol desencadeia um aumento nos níveis de concentração plasmática livre do fármaco, o que pode, por sua vez, desencadear efeitos adversos indesejados, mesmo quando os níveis totais de voriconazol no plasma se encontram dentro do intervalo considerado como normal (ALLEGRA et al. 2018).

Em linhas gerais, o voriconazol é reconhecido por sua boa tolerância como um agente antifúngico. Não obstante, é importante ressaltar que casos de reações dermatológicas adversas, conhecidas como farmacodermias, podem estar diretamente correlacionados a níveis sanguíneos elevados desse fármaco. As farmacodermias, também denominadas reações cutâneas adversas a medicamentos (RCAM), são afecções que afetam o tegumento (pele e anexos) e as mucosas de um indivíduo, desencadeadas ou potencializadas pelo uso de medicamentos (MEGDA et al., 2022).

As farmacodermias podem ser classificadas em previsíveis e imprevisíveis, com as primeiras relacionadas às propriedades farmacológicas conhecidas de um medicamento, enquanto as últimas surgem de maneira imprevisível e não relacionada a essas propriedades (BOHN, 2018). As reações imprevisíveis são geralmente de origem imunológica e são caracterizadas como reações de hipersensibilidade. Esse processo envolve a ativação do sistema imunológico, com participação da imunidade inata, como as células dendríticas (DCs), e da imunidade adaptativa, tais como os linfócitos T e B (DE CASTRO et al., 2022).

Para que ocorra uma reação de hipersensibilidade a medicamentos, os receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) presentes nas DCs se ligam ao medicamento promovendo a ativação celular (DE CASTRO et al., 2022). As DCs ativadas migram para os gânglios linfáticos, onde ampliam a expressão de HLA, moléculas de adesão e de coestimulação,

ativando linfócitos específicos do complexo HLA-peptídeo e induzindo a produção de citocinas. A interação entre as células apresentadoras de antígeno (APCs) e o linfócito T CD4⁺ determina a polarização dos linfócitos (Th1, Th2, Th17, Tr1 etc.) de modo a responderem adequadamente aos diferentes desafios antigênicos. Ademais, a interação entre linfócitos T CD4⁺ ativados e os linfócitos B, induz a proliferação clonal dos linfócitos B com consequente produção de anticorpos específicos (DE CASTRO et al., 2022).

A forma como os fármacos desencadeiam a sequência de ativação imunológica determina o tipo de reação de hipersensibilidade desencadeada (DE CASTRO et al., 2022). As reações de hipersensibilidade, apresentam quatro mecanismos principais: tipo I, tipo II, tipo III e o tipo IV (REDWOOD et al., 2018). A hipersensibilidade tipo I está associada à síntese de anticorpos específicos denominados imunoglobulinas E (IgE). Essa resposta alérgica manifesta-se predominantemente na pele, provocando urticária e eczema, além de afetar os olhos, nasofaringe, tecidos broncopulmonares e trato gastrointestinal (REDWOOD et al., 2018). Por outro lado, a hipersensibilidade tipo II é um tipo de resposta imunológica mediada por anticorpos tipo M e G (IgM e IgG), que, clinicamente, se manifesta por alterações sanguíneas, tais como trombocitopenia e anemia (WANG et al., 2018).

As reações de hipersensibilidade tipo III são mediadas por complexos imunes, moléculas antigênicas solúveis e imunoglobulina G (IgG), que circulam no sangue e se depositam em alguns vasos, ocasionando lesões teciduais em órgãos como pele, rins, pulmões e articulações (PICHLER et al., 2019). Por fim, as reações do tipo IV estão intrinsecamente associadas a uma exposição prévia ao antígeno e à ativação de memória imunológica, levando à secreção de citocinas por células T CD4⁺ que estimulam as células T CD8⁺ e resultam em danos diretos ao organismo (WANG et al., 2018).

De forma mais frequente, as farmacodermias têm início com o surgimento de lesões cutâneas localizadas, que tendem a se disseminar progressivamente. Essas lesões podem se fundir, formando áreas confluentes, ou dar origem a diversas manifestações dermatológicas, tais como bolhas, fotodermatites, eritema fixo, vasculites, erupções eczematosas ou liquenoides, púrpura, porfirias e até necrose ou descolamento da epiderme, como ocorre na síndrome de Steven-Johnson (HIGH, 2021).

Com base no estudo de caso detalhado, a paciente apresentou uma série de sintomas cutâneos após a administração de voriconazol, indicativos de uma provável reação de hipersensibilidade do tipo IV. Inicialmente, manifestou-se uma discreta hiperemia cutânea, evoluindo para o surgimento de pápulas hiperemiadas e descamativas em diferentes regiões do corpo, sugerindo uma resposta inflamatória dérmica. A persistência dessas lesões, apesar das

terapias para dermatite atópica e infecção secundária, aliada às alterações das enzimas hepáticas, fortalece a suspeita de uma reação de hipersensibilidade associada ao uso do voriconazol.

Os resultados dos exames revelaram um aumento das enzimas hepáticas, indicando possíveis disfunções hepáticas causadas pela reação imunológica desencadeada pelo medicamento. Além disso, a resolução das lesões cutâneas e a restauração da função hepática após a suspensão do voriconazol apoiam a suposição de farmacodermia relacionada a esse antifúngico. A presença de hiperpigmentação cutânea identificada na biópsia sugere uma possível resposta inflamatória resultante da interação entre as células T CD4⁺ e os linfócitos B, que são traços característicos da hipersensibilidade do tipo IV (WANG et al., 2018).

Em casos de reações adversas a medicamentos, como a suspeita de farmacodermia relacionada ao uso de voriconazol, é crucial adotar estratégias de manejo eficazes. Nesse sentido, o manejo das reações adversas a medicamentos é variado, mas de forma geral, a estratégia terapêutica inicial se concentra na identificação e suspensão imediata da droga responsável pela ocorrência da reação adversa (CHU et al., 2020). Para reações cutâneas leves, podem ser empregadas terapias tópicas, como aplicação de compressas e cuidados locais, visando aliviar os sintomas e favorecer a cicatrização. Por outro lado, em casos mais graves e disseminados, caracterizados por lesões cutâneas extensas e de natureza tóxica, é comumente indicada a administração de corticosteróides com o objetivo de controlar a resposta imunológica e de reduzir o dano tecidual (REDWOOD et al., 2018). Neste relato de caso, a paciente obteve uma rápida melhora após a suspensão do medicamento, não sendo necessário uso de corticoides.

5 CONCLUSÃO

O manejo das farmacodermias requer uma abordagem cautelosa, devido à complexidade da doença, especialmente quando se manifesta em indivíduos imunocomprometidos submetidos a terapias agressivas. O entendimento dos mecanismos subjacentes das reações de hipersensibilidade e da complexa farmacocinética dos medicamentos, como neste caso, o voriconazol, possibilita uma abordagem personalizada no tratamento dos pacientes acometidos.

Estratégias terapêuticas direcionadas, que abrangem terapias tópicas e sistêmicas específicas, juntamente com a pronta suspensão do agente farmacológico causador, são fundamentais para gerenciar efetivamente as farmacodermias, visando impulsionar a recuperação e o bem-estar do paciente.

O monitoramento diligente, a detecção precoce de sinais de reações adversas e a intervenção imediata são pilares essenciais para garantir um desfecho clínico positivo. Além disso, a cooperação multidisciplinar entre dermatologistas, infectologistas e outros profissionais especializados favorece o diagnóstico preciso e a implementação de estratégias terapêuticas adequadas. Ao abordar as farmacodermias de maneira abrangente e colaborativa, é possível aprimorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

ALLEGRA, S. et al. **Therapeutic drug monitoring of voriconazole for treatment and prophylaxis of invasive fungal infection in children.** British Journal of Clinical Pharmacology, v. 84, n. 1, p. 197-203, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5736853/>.

BÖHM, R., et al. **Drug Hypersensitivity.** Deutsches Arzteblatt international, v. 115, n. 29-30, p. 501-512, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0501>.

CASTRO, C. F. et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs: a case series study. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 11, n. 3, p. 471-471, 2020. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Severe+cutaneous+adverse+reactions+to+drugs%3A+a+case+series+study.+Revista+Brasileira+de+Farmácia+Hospitalar+e+Serviços+de+Saúde&btnG=#d=gs_qabs&t=1689012779003&u=%23p%3D5KtUxv8I9TEJ.

DE CASTRO, I. A. et al. Eventos imunológicos e principais grupos farmacológicos causadores da reação de hipersensibilidade imediata. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, p. 159-170, 2022.

ENSINA, L. F. et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 32, n. 2, p. 42-47, 2018. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol322/ART%202-09%20-%20GP%20-%20Rea%C3%A7%C3%B5es%20de%20Hipersensibilidade%20a%20Medicamentos%20-%20parte%20I.pdf>.

HIGH, W. A. et al. **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management, prognosis, and long-term sequelae.** Waltham, 2021 (UpToDate). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndromeand-toxic-epidermal-necrolysis-management-prognosis-and-long-term-sequelae#referencia>.

MEGDA, I. M. **Farmacodermias.** 2022. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Monitoramento+terapêutico+de+voriconazol+no+manejo+de+infecções+fúngicas+invasivas.+Disciplinarum+Scientia+Saúde%2C+&btnG=#d=gs_qabs&t=1689013043313&u=%23p%3DQJ7nZQfr64kJ.

NICHELE, S. M. et al. Monitoramento terapêutico de voriconazol no manejo de infecções fúngicas invasivas. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 20, n. 2, p. 581-590, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/download/2934/2467>.

REDWOOD, A. J. et al. **HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity.** HLA, v. 91, n. 1, p. 3-16, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29171940/>.

SHI, C. et al. Voriconazole: a review of population pharmacokinetic analyses. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, p. 687-703, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-019-00735-7>.

WANG, D. Y. et al. **Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors:** A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*, v. 4, n. 12, p. 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2701721>.