UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

PERFIL DAS DERMATOSES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS E O USO DOS TESTES DE CONTATO EM EXANTEMAS PARA DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS E DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

GUILHERME LADWIG TEJADA
Orientador: Prof. Renan Rangel Bonamigo

PORTO ALEGRE
2026

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

PERFIL DAS DERMATOSES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS E O USO DOS TESTES DE CONTATO EM EXANTEMAS PARA DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS E DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

GUILHERME LADWIG TEJADA

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

PORTO ALEGRE
2026

CIP - Catalogação na Publicação

Tejada, Guilherme Ladwig
PERFIL DAS DERMATOSES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS E O USO DOS TESTES DE CONTATO EM EXANTEMAS PARA DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS E DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO / Guilherme Ladwig Tejada. -- 2026.
99 f.
Orientador: RENAN RANGEL BONAMIGO.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2026.

1. Dermatoses. 2. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 3. Teste de Contato. 4. Farmacodermias. 5. Doença Enxerto Contra Hospedeiro. I. BONAMIGO, RENAN RANGEL, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

GUILHERME LADWIG TEJADA

PERFIL DAS DERMATOSES EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS E O USO DOS TESTES DE CONTATO EM EXANTEMAS PARA DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS E DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

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

Aprovado em 24 de fevereiro de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Professor Doutor Renato Marchiori Bakos
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor Doutor Leo Sekine
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora Doutora Ana Elisa Kisewski
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Professora Doutora Debora Sartori
Universidade Federal de Pelotas

PESQUISADORES

Autor e pesquisador
Guilherme Ladwig Tejada
Dermatologista Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia
Aluno do Mestrado do PPGCM - UFRGS
E-mail: gladwigt@gmail.com

Orientador e pesquisador responsável
Renan Rangel Bonamigo
Dermatologista Titular da Sociedade Brasileira de Dermatologia
Professor Titular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul / Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Professor do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
E-mail: rrbonamigo@hcpa.edu.br

Pesquisadores colaboradores
Alessandra Aparecida Paz
Hematologista
Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
E-mail: alepaz@hcpa.edu.br

Isabella Passos Negreiros
Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
E-mail: inegreiros@hcpa.edu.br

Márcio Vinícius Ayres
Farmacêutico
Farmácia Semi-industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
E-mail: mayres@hcpa.edu.br

Sílvia Helena Oliveira de Almeida
Farmacêutica
Chefe da Seção Farmácia Semi-Industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
E-mail: salmeida@hcpa.edu.br

Com amor à

Denielli, pelo amor, pela parceria e pelo incentivo diário que tornaram esta caminhada mais leve e possível.

Isadora, pela escuta generosa e entusiasta nos momentos de inquietação.

Ana Rosália, por me ensinar, pelo exemplo, que é possível ir além com dedicação, perseverança e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Renan Rangel Bonamigo, que, com paciência, sensibilidade e sabedoria, conduziu-me ao longo de todo o processo, desde a concepção até a conclusão deste trabalho.

Ao Serviço de Farmácia Semi-Industrial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, em especial, aos farmacêuticos Sílvia Helena Oliveira de Almeida e Márcio Vinícius Ayres, pela presteza e disponibilidade na confecção dos testes de contato utilizados nesta pesquisa.

Ao Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e, particularmente, à Dra. Alessandra Aparecida Paz, pela postura sempre solícita e colaborativa, fundamentais para a construção desta dissertação.

À Unidade de Bioestatística e Análise de Dados da Diretoria de Pesquisa (DIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Dra. Daniela Benzano Bumaguin, pelo rigor metodológico aliado a um espírito científico leve e consistente, bem como pelas valiosas contribuições a este trabalho.

À acadêmica de Medicina Isabella Passos Negreiros, pela disponibilidade e pelo auxílio na elaboração deste trabalho.

Aos colegas de trabalho do Ambulatório de Especialidade Santa Marta e à sua coordenadora, Aline Gerlach, pelo apoio e pela empatia, especialmente nos momentos finais da elaboração deste estudo.

Aos pacientes e a seus familiares que aceitaram participar desta pesquisa, pela confiança e pelo espírito de empatia, ao permitirem que, mesmo em momentos difíceis, seu cuidado e colaboração pudessem contribuir para o benefício de outros.

Aos trabalhadores da área da saúde que, mesmo diante da rotina exaustiva e dos desafios diários, escolhem cuidar com excelência técnica, sensibilidade e humanidade. Profissionais que, em momentos difíceis, oferecem não apenas

tratamento, mas também presença, escuta e respeito, tornando o sofrimento mais leve e o cuidado verdadeiramente humano e digno para pacientes e familiares.

Por fim, a todos que acreditam e trabalham para a construção e a manutenção de uma Universidade Pública de qualidade, comprometida com a produção de conhecimento e com sua devolução à sociedade.

Esta pesquisa foi viabilizada com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Ministério da Educação (MEC), por meio de concessão de bolsa de estudos.

Recomeça...
Se puderes,
Sem angústia e sem pressa.
E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro,
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só metade.
Miguel Torga

RESUMO

Base teórica: Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas apresentam alta frequência de manifestações dermatológicas ao longo da internação hospitalar, relacionadas a infecções oportunistas, efeitos de fármacos, alterações inflamatórias, reacionais e complicações imunológicas. Frente a isso, há a necessidade de caracterizar o perfil destes pacientes e esmiuçar as dermatoses e as características que estas apresentam. Nesse contexto, os exantemas representam um achado relevante, pois podem corresponder a diagnósticos distintos, com condutas opostas, como reações cutâneas adversas a drogas (farmacodermias) e doença do enxerto contra o hospedeiro. Embora a biópsia e a avaliação clínica orientem o manejo deste paciente, a diferenciação etiológica nem sempre é direta, especialmente diante de polifarmácia e comorbidades. Testes *in vivo* como o teste de contato pode ser uma ferramenta complementar em reações tardias, para que se possa identificar a etiologia dos exantemas, visto que na atualidade sua aplicabilidade e desempenho nessa população permanecem pouco definidos. **Objetivos**: Descrever a incidência e as características das dermatoses nos pacientes internados submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) em hospital terciário no Rio Grande do Sul, bem como caracterizar o perfil clínico-epidemiológico desses pacientes. Em um subgrupo com exantema agudo durante a internação, avaliar a utilidade do teste de contato como ferramenta complementar na investigação etiológica e na diferenciação diagnóstica, especialmente entre farmacodermias e doença enxerto contra hospedeiro (DECH). **Métodos**: Estudo transversal retrospectivo com braço prospectivo, conduzido no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS, que inclui pacientes submetidos ao TCTH entre janeiro de 2024 e julho de 2025. Foram coletadas variáveis demográficas, características do transplante (autólogo/alogênico e relação com doador), dados clínicos e de internação, ocorrência e diagnóstico das dermatoses, solicitação de interconsulta dermatológica e tempo até avaliação. No subgrupo com exantema durante a internação, realizou-se investigação clínica e laboratorial e, quando indicado e consentido, teste de contato com fármacos suspeitos, com leituras conforme critérios padronizados. A análise estatística incluiu a descrição das frequências e a comparação entre grupos, quando aplicável.

Resultados: Entre 86 pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), 35 (40,7%) desenvolveram ao menos uma manifestação cutânea. As dermatoses foram significativamente mais frequentes em receptores de transplante alogênico em comparação aos autólogos (57,9% vs. 27,7%; p=0,009), sendo a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) o diagnóstico mais comum. Um maior intervalo entre o diagnóstico hematológico e a realização do transplante associou-se a maior risco de envolvimento dermatológico (p=0,008). Seis pacientes (17,1% daqueles com dermatoses) desenvolveram exantema agudo durante a internação, levantando suspeita de DECH ou farmacodermia; cinco consentiram em realizar testes de contato. Todos os testes de contato foram negativos, e os diagnósticos finais favoreceram DECH com base na evolução clínica e na histopatologia. **Conclusão**: As manifestações cutâneas são frequentes e heterogêneas em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) no sul do Brasil, sendo a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) o principal diagnóstico, especialmente entre os receptores de transplante alogênico. O atraso na realização do transplante após o diagnóstico da doença hematológica parece aumentar o risco de dermatoses, enquanto os receptores de transplante autólogo apresentam maior risco de desenvolver manifestações cutâneas no período precoce pós-transplante. Resultados negativos dos testes de contato são compatíveis com achados histopatológicos que favorecem DECH; entretanto, a acurácia desses testes para definir reações medicamentosas nessa população ainda é incerta.

Palavras-chave: DECH, farmacodermias, transplante de células tronco hematopoéticas, teste de contato.

ABSTRACT

Background: Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) frequently develop dermatologic manifestations during hospitalization, related to opportunistic infections, drug effects, inflammatory and reactive changes, and immunologic complications. To better care for these patients, it is important to characterize their clinical profile and clarify the features of associated dermatoses. Exanthems are particularly significant, since they may indicate different diagnoses that require opposite management, such as cutaneous adverse drug reactions (drug eruptions) and graft-versus-host disease (GVHD). Skin biopsy and clinical evaluation guide management, but etiologic differentiation can be difficult, especially with polypharmacy and multiple comorbidities. In vivo tests, such as patch testing, may help investigate delayed reactions and clarify the cause of exanthems; however, their value in this population remains unclear. **Objectives**: To describe the incidence and characteristics of dermatoses in hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) at a tertiary care hospital in Rio Grande do Sul, Brazil, and to characterize their clinical and epidemiological profile. In a subgroup of patients who developed acute exanthema during hospitalization, the utility of patch testing as a complementary tool in the etiologic investigation and diagnostic differentiation, particularly between drug eruptions and graft-versus-host disease (GVHD), was investigated. **Methods**: This retrospective cross-sectional study with a prospective arm was conducted at the Dermatology Department of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS and included patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) between January 2024 and July 2025. Demographic variables, transplant characteristics (autologous/allogeneic and donor relationship), clinical and hospitalization data, occurrence and diagnosis of dermatoses, requests for dermatology consultation, and time to evaluation were collected. In the subgroup of patients who developed exanthema during hospitalization, clinical and laboratory investigations were performed and, when indicated and after informed consent, patch testing with suspected drugs was carried out, with readings according to standardized criteria. Statistical analysis included descriptive frequency analysis and comparisons between groups, when applicable. **Results:** Among 86 patients who underwent HSCT, 35 (40.7%) developed at least one cutaneous manifestation. Dermatoses were

significantly more frequent in allogeneic than in autologous transplant recipients (57.9% vs. 27.7%; p = 0.009), with graft-versus-host disease (GVHD) being the most common diagnosis. A longer interval between the hematologic diagnosis and transplantation was associated with a higher risk of dermatologic involvement (p = 0.008). Six patients (17.1% of those with dermatoses) developed an acute exanthema during hospitalization, raising suspicion of GVHD or drug eruption; five consented to undergo patch testing. All patch tests were negative, and final diagnoses favored GVHD based on clinical course and histopathological findings. **Conclusion:** Cutaneous manifestations are frequent and heterogeneous among patients undergoing HSCT in southern Brazil, with GVHD as the main diagnosis, particularly among allogeneic transplant recipients. Delayed transplantation after the diagnosis of hematologic disease appears to increase the risk of dermatoses, whereas autologous transplant recipients show a higher risk of developing cutaneous manifestations in the early post-transplant period. Negative patch test results are consistent with histopathological findings favoring GVHD; however, the accuracy of these tests in defining drug reactions in this population remains uncertain.

Keywords: GVHD, drug eruptions, hematopoietic stem cell transplantation, patch tests

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAAAI	Sociedade Americana de Alergia, Asma e Imunologia
alo-TCTH	Transplante alogênico de células tronco
APC	Célula apresentadora de antígeno
auto-TCTH	Transplante autólogo de células tronco
BSA	*Body surface area*
CD4 +	Grupamento de diferenciação 4
CD8 +	Grupamento de diferenciação 8
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CXCL	*C-X-C motif ligand*
DECH	Doença Enxerto Contra o Hospedeiro
DECHa	Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda
DECHc	Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica
DRESS	Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos
ELISpot	*Enzyme-linkedimmunosorbent spot assay*
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
ICDRG	*International Contact Dermatitis Research Group*
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2

IL-6	Interleucina-6
MHC	Complexo de histocompatibilidade maior
MiHA	Antígeno de histocompatibilidade menor
NET	Necrólise epidérmica tóxica
NIH	*National Institute of Health*
PEGA	Pustulose exantemática generalizada aguda
RAD	Reação Adversa à Droga
SP	Síndrome da Pega
SSJ	Síndrome de Stevens-Johnson
TC	Teste de Contato
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células tronco hematopoéticas
TGI	Trato gastrointestinal
Th1	Células T auxiliares tipo 1
TMO	Transplante de medula óssea
TNF	Fator de necrose tumoral

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste projeto ……..…… ……24
Quadro 2. Termos usados para busca em diferentes bases de dados para traçar o perfil de dermatoses em pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas.....25
Quadro 3. Classificação clínica da DECH …….....….....35
Quadro 4. Graduação histopatológica da DECH cutânea aguda …….....36
Quadro 5. Classificação de risco do grupo de Minnesota para DECHa ……...…36
Quadro 6. Estágios da doença …….....36
Figura 1. Marco conceitual do uso de testes de contato em pacientes com transplante de células tronco hematopoéticas alogênico ……...…….43

FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1. A patient with a rash raising diagnostic uncertainty between graft-versus-host disease (GVHD) and drug eruption (A), with histopathological findings showing dyskeratosis, basal layer degeneration, dermal perivascular inflammatory infiltrate, and pigmentary incontinence, suggestive of GVHD (B).....64
Figure 2. Patch test for drugs (A) and the negative result (B).....64

LISTA DE TABELAS

Table 1. Patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: General characteristics and presence of dermatoses (n = 86)…….....…….……60

Table 2. Dermatoses (n=39) according to donor type and type of transplant (n = 35)..62

Table 3. Acute Skin Rash (n= 6) and Patch Test (n= 5) in hematopoietic stem cell transplantation (n= 86, January 2024 - July 2025)…….....63

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO ……...…… 21

2. REVISÃO DA LITERATURA ……...…… 24

2.1 ESTRATÉGIA PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES ……..……. 24

2.2 REVISÃO ……..……. 26

2.2.1 Dermatoses na população submetida ao transplante de células tronco hematopoéticas ……..……. 26

2.2.2 Erupções de pele em pacientes transplantados autólogos de células tronco hematopoéticas ……..……. 30

2.2.3 Doença Enxerto Contra Hospedeiro aguda …….....…. 33

2.2.4. Reações adversas a drogas – conceitos e classificações ……. 37

2.2.5 Reações cutâneas adversas a drogas – as farmacodermias ……. 38

2.2.6 Diagnóstico etiológico das farmacodermias …….. 39

2.2.7 Métodos clínico-epidemiológicos de avaliação etiológica ……..... 40

2.2.8 Testes de Contato (*Patch Test*) ……..... 41

3. MARCO CONCEITUAL 43

4. JUSTIFICATIVA ……..……. 44

5. OBJETIVOS .....…… 45

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL ……..……. 45

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS ……..…. 45

6. REFERÊNCIAS ……..……. 47

7. ARTIGO CIENTÍFICO.....……. 55

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS……..……. 73

9. PERSPECTIVAS FUTURAS ……..…. 75

10. ANEXOS……..……. 76

10.1. ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....……..... 76

10.2. ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS ……..…… 80

10.3. ANEXO 3 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS ……..…. 84

10.4. ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA COLETA DE DADOS DO PRONTUÁRIO …….……. 86

10.5. ANEXO 5 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO CLÍNICO ……... 89

10.6. ANEXO 6 - TERMO DE LIBERAÇÃO DO DIREITO DE IMAGEM. 93

10.7. ANEXO 7 - TERMO DE LIBERAÇÃO DO DIREITO DE IMAGEM PARA MENORES DE 18 ANOS .....…… 95

10.8. ANEXO 8 – FICHA DE AVALIAÇÃO: MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ……..... 97

1. INTRODUÇÃO

As manifestações dermatológicas em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas representam um amplo espectro de alterações cutâneas que podem decorrer tanto do próprio procedimento quanto de suas complicações imunológicas e infecciosas. Estudos têm demonstrado que essas manifestações são eventos adversos frequentes, chegando a acometer mais da metade dos transplantados. Dentre as afecções, figuram desde infecções virais, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), xerose, infecções bacterianas, fúngicas, neoplasias cutâneas dentre outras. A variabilidade desses achados entre diferentes continentes e faixas etárias reflete não apenas as particularidades imunológicas destes grupos, mas também a influência de fatores como o regime imunossupressor, a exposição a drogas como o voriconazol, o tipo de transplante realizado (alogênico ou autólogo) e a influência das doenças de base no desenrolar dos casos e na frequência de dermatoses.[1,2]

Além das manifestações inflamatórias e infecciosas, o risco aumentado de neoplasias cutâneas e alguns fatores de risco como idade, gênero e tipo de transplante são dados importantes que ajudam a compor um perfil dos pacientes acometidos por dermatoses, ainda que as metodologias e origem étnica dos pacientes sejam tão variadas.[3]

Nesta população, os exantemas que estes pacientes apresentam podem ser por si só um diagnóstico, bem como sinalizar que há um processo patológico subjacente se estabelecendo. Tais processos, podem ser desde infecções por microrganismos variados, bem como alterações imunológicas graves como DECH e síndrome da PEGA, até quadros reacionais como as reações adversas a drogas e farmacodermias.[2,4]

As reações adversas a drogas (RAD) incluem qualquer resposta a drogas que é nociva e ocorre em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para a modificação de uma função fisiológica. A reação adversa cutânea a drogas (farmacodermia) é uma das formas mais frequentes de RAD e é um importante motivo de consultas dermatológicas em pacientes ambulatoriais e internados.[5,6] Existem diversas manifestações de farmacodermias e cada uma delas pode ser causada por vários medicamentos distintos. Devido ao uso de múltiplos medicamentos simultâneos e ausência de dados clínicos que possam

corroborar para a casualidade de um medicamento ou outro, o diagnóstico etiológico é difícil e nem sempre possível de ser realizado. A troca ou interrupção de medicamentos baseadas somente em probabilidade causa mudanças drásticas nos tratamentos realizados pelo paciente gerando morbidade devido às consequências de farmacoterapia subótima. A ausência de confirmação diagnóstica muitas vezes leva o paciente à reexposição com risco de agravamento da farmacodermia. Desta forma, vem se tornando essencial a implementação de testes diagnósticos que possam indicar o fármaco causador das manifestações clínicas. Até o momento, o "padrão-ouro" para diagnóstico de farmacodermia é o teste de provocação oral, mas muitas vezes ele não é realizado por limitações práticas ou é contraindicado devido à gravidade da reação cutânea. É crescente o número de estudos sobre outros testes diagnósticos, porém não existe consenso entre sociedades internacionais sobre a relevância de cada teste e o melhor protocolo de aplicação devido a discrepâncias dos métodos de cada estudo. Para as reações cutâneas a drogas de sensibilidade tardia, o teste mais importante *in vivo*, é o teste de contato.[5]

Entre as farmacodermias, o exantema é a forma mais frequente, e o diagnóstico anatomopatológico é uma ferramenta que pode auxiliar neste diagnóstico. Por outro lado, em um contexto de pacientes internados, existe um subgrupo de pacientes com neoplasias hematológicas que são submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas e que frequentemente, desenvolvem uma doença potencialmente grave, denominada doença enxerto contra hospedeiro (DECH), a qual atinge pacientes submetidos a TCTH autólogo e que pode se apresentar inicialmente com exantema - quando esta atinge o domínio cutâneo.

Frequentemente torna-se um desafio diagnóstico e terapêutico para as equipes assistentes o exantema no contexto descrito acima, particularmente na diferenciação entre DECH e farmacodermia.

O presente estudo pretendeu avaliar pacientes com TCTH, identificando dermatoses associadas e, entre elas, os exantemas. Quanto a estes, os testes de contato foram utilizados para verificar sua utilidade na diferenciação diagnóstica, em particular entre as reações medicamentosas, sua etiologia e o DECH.

Ao ser confirmada etiologicamente um quadro de farmacodermia, é possível a suspensão correta dos medicamentos causadores. Por outro lado, se há elementos clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos que reforcem a hipótese diagnóstica de DECH, o paciente pode ser assistido de maneira mais segura para o tratamento

necessário, utilizando imunossupressores em diferentes doses conforme indicação terapêutica e mantendo o arsenal farmacológico. É necessária a realização de protocolos padronizados para implementação destes testes na prática clínica, sobretudo nesta população de pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégia para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura focou nos principais aspectos das farmacodermias e testes de contato, incluindo aqueles para fármacos, DECH cutânea e DECH cutânea aguda, incluindo epidemiologia, fisiopatologia, clínica, histopatologia, diagnóstico e prognóstico, para fundamentar nossos objetivos. A estratégia de busca envolveu a bases de dados PubMed, SciELO e LILACS nos últimos 50 anos (período de 1973 a 2023). As buscas foram realizadas com os termos “drug eruption”, “patch test", “skin biopsy”, “cutaneous graft-versus-host disease”, “acute graft-versus-host disease” e suas combinações de acordo com o Quadro 1. Foram incluídos artigos originais e de revisão em inglês sobre aspectos clínicos, histopatológicos, e fisiopatológicos da DECH.

Quadro 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas sobre as bases que fundamentam os objetivos deste projeto.

	Pubmed total (selecionado)	SciELO total (selecionado)	LILACS total (selecionado)
1	28265 (10)	17	370 (1)
2	20826 (12)	4	157
3	263640	270	4649
4	1267 (5)	6	21 (1)
5	16736 (7)	33	99
1+2	1408 (9)	1	7
1+3	5402 (8)	0	53
1+4	106 (2)	0	1
1+5	52 (2)	0	0
2+4	1	0	0
2+5	1	0	0
3+4	503 (2)	0	2
3+5	231 (3)	0	2

1: drug eruption. 2: patch test. 3: skin biopsy. 4: cutaneous graft-versus-host disease. 5: acute graft-versus-host disease.

Ademais, para compreender de maneira mais ampla o perfil das dermatoses em pacientes transplantados foi realizada estratégia de busca que envolveu a base de dados PubMed, SciELO e LILACS sem restrição ao ano de publicação ou língua, abrangendo amplamente a busca através das estratégias abaixo mencionadas no Quadro 2. Tais buscas foram realizadas até o mês de outubro de 2025.

Quadro 2. Termos usados para busca em diferentes bases de dados para traçar o perfil de dermatoses em pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas.	
Estratégia de busca	Pubmed total (selecionado)
(("Skin Diseases"[Mesh] OR "Dermatologic Diseases"[Mesh] OR "cutaneous manifestations" OR "dermatologic complications" OR "skin complications") AND ("Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "stem cell transplant" OR "HSCT" OR "BMT") AND ("Epidemiology"[Mesh] OR "Incidence"[Mesh] OR "Prevalence"[Mesh] OR "Clinical Profile" OR "disease spectrum" OR "dermatology consultations" OR "case series")) AND ("humans"[MeSH Terms]) AND ("2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	86 (21)
Estratégia de busca	SciELO total (selecionado)
(("doenças de pele" OR dermatologia OR "manifestações cutâneas" OR "complicações dermatológicas" OR "skin diseases" OR "dermatologic diseases" OR "cutaneous manifestations" OR "dermatologic complications" OR "skin complications") AND ("transplante de medula óssea" OR "transplante de células-tronco hematopoéticas" OR TCTH OR TMO OR "hematopoietic stem cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR HSCT OR BMT OR "stem cell transplant") AND (epidemiologia OR incidência OR prevalência OR "perfil clínico" OR "espectro da doença" OR "consultas em dermatologia" OR "série de casos" OR "clinical profile" OR "disease spectrum" OR "dermatology consultations" OR "case series"))	1 (1)
Estratégia de busca	LILACS total (selecionado)
((mh:"Skin Diseases" OR mh:"Doenças da Pele" OR mh:"Enfermedades de la Piel" OR tw:"cutaneous manifestations" OR tw:"manifestações cutâneas" OR tw:"manifestaciones cutáneas" OR tw:"dermatologic complications" OR tw:"complicações dermatológicas" OR tw:"complicaciones dermatológicas" OR tw:"skin complications" OR tw:"complicações cutâneas" OR tw:"complicaciones cutáneas" AND (mh:"Bone Marrow Transplantation" OR mh:"Transplante de Medula Óssea" OR mh:"Trasplante de Médula Ósea OR mh:"Hematopoietic Stem Cell Transplantation" OR mh:"Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas" OR mh:"Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas" OR tw:"stem cell transplant" OR	6 (2)

tw:"transplante de células-tronco" OR tw:"trasplante de células madre" OR tw:HSCT OR tw:BMT) AND (mh:Epidemiology OR mh:Epidemiologia OR mh:Epidemiología OR mh:Incidence OR mh:Incidência OR mh:Incidencia OR mh:Prevalence OR mh:Prevalência OR mh:Prevalencia OR tw:"clinical profile" OR tw:"perfil clínico" OR tw:"perfil clínico" OR tw:"disease spectrum" OR tw:"espectro da doença" OR tw:"espectro de la enfermedad" OR tw:"dermatology consultations" OR tw:"consultas em dermatologia" OR tw:"consultas de dermatología" OR pt:"Case Reports" OR pt:"Relatos de Casos" OR pt:"Informes de Casos" OR tw:"case series" OR tw:"série de casos" OR tw:"serie de casos"))AND (mh:Humans OR mh:"Seres Humanos" OR mh:"Humanos")	

2.2 Revisão

2.2.1 Dermatoses gerais na população submetida ao transplante de células tronco hematopoéticas

Alguns autores consideram que manifestações dermatológicas pós transplante são eventos adversos esperados e considerados sequelas do transplante. Compreender o perfil das dermatoses em pacientes TCTH é um desafio e varia conforme as populações estudadas de continente para continente. Uma coorte retrospectiva de 20 anos que analisou 51 pacientes pediátricos abaixo de 15 anos, observou que 65% dos pacientes apresentaram algum tipo de manifestação dermatológica após transplante de células tronco hematopoéticas, sendo infecções virais a principal manifestação através de exantemas e DECH, este último responsável por cerca de 27,5%, se observou também, que em imunossupressos com azatioprina e prednisolona, a frequência de impetigo e xerose foi importante.[2]

Em populações submetidas a transplante de células tronco hematopoéticas, estudos de casos associam maior incidência de vitiligo em relação à população normal.[7] Uma metanálise publicada recentemente, que incluiu 26 estudos e mais de 164 mil pacientes, constatou que o risco de desenvolver câncer de pele pós-TCTH, sobretudo carcinoma basocelular e espinocelular, foi cerca de 7 vezes maior em submetidos a transplantes autólogos e 10 vezes maior em alo transplantados. O grupo destes pacientes era formado majoritariamente por homens (57%), idade média de 38,5 anos, pacientes expostos a voriconazol e que tenham apresentado DECH

durante a internação. A irradiação total do corpo não foi considerada um fator de risco relevante para o desenvolvimento destas lesões.[4] Outros estudos mostram que o transplante de células tronco hematopoéticas por si só já é um fator de risco para aumentar o câncer de pele das linhas basal, escamosa e melanoma.[3,8]

Um estudo brasileiro que avaliou também em população pediátrica manifestações cutâneas em transplantados de células tronco hematopoéticas, selecionou cerca de 136 pacientes no período de 2008 a 2018. Destes, 35% apresentaram algum acometimento cutâneo, sendo xerose, verrugas e DECH os mais frequentes nesta população, esta última, associada a transplantes haploidênticos, com distribuição centrífuga das lesões sendo a apresentação clínica mais comum.[9] Em estudo argentino, uma série de casos de 7 anos identificou em pacientes pediátricos com idade média de 10,8 anos 50% de acometimento DECH em um total de 50 pacientes, destes, 10 faleceram, sendo 1 devido a esclerose profunda da pele.[10]

Manifestações tão frequentes quanto DECH, porém de etiologia fisiopatológica mais comum, como infecções por germes comuns, estão presentes na população de transplantados, inclusive nos TCTH. Em um levantamento retrospectivo de 20 anos, com 320 crianças, mostra que cerca de 21% dos pacientes apresentam infecções em um período curto após transplante – 0 a 30 dias, e que destas,10% se caracterizaram como infecções bacterianas e virais (11%). Sendo que as infecções por gram positivos foram mais comuns. Ainda que o perfil destas não sejam restritas a pele e apresentem isolamento em cultura de sangue periférico, denotando novamente a suscetibilidade destes pacientes a infecções múltiplas.[11]

Alterações genéticas, decorrentes do transplante de células tronco hematopoéticas, também podem predispor a dermatoses, de acordo com a medula transplantada. Pesquisadores japoneses identificaram um alelo, o gene HLA-B46 e HLA-Cw1, que, combinados, parecem predispor o aparecimento de psoríase *de novo* em uma população asiática. Neste estudo, uma coorte retrospectiva de 378 pacientes resultou em 2 pacientes que com esta condição, ambos haviam recebido transplantes alogênicos. Apesar de doenças inflamatórias como doença inflamatória intestinal e doenças reumatológicas estarem associadas a maior risco de mortalidade em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas, em um banco de dados que analisou pacientes americanos em um período de 13 anos, sugere que a história prévia de psoríase pode ser um fator protetor isolado para piores desfechos no contexto do transplante. Não se sabe por qual mecanismo isso ocorre, mas se

sabe que estes pacientes também tem menos bacteremia e sofrem menos intubação no contexto hospitalar. Nesta coorte, mais uma vez se observa uma prevalência de homens, brancos e de idade média de 40 anos como maioria dos pacientes transplantados que também apresentavam dermatoses.[12, 13]

Paradoxalmente, uma revisão sistemática recentemente publicada que envolveu 41 pacientes, com seguimento variado entre 5 meses e 22 anos, detectou que 75% dos pacientes com psoríase que foram submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas por outras malignidades tiveram remissão completa da doença no seu seguimento.[12-15] Por outro lado, considerando dermatoses infecciosas, o isolamento do vírus papilomatoso humano e a relação com tumores de linhagem escamosa, bem como o desenvolvimento de micobacterioses pós transplante ainda vem sendo estudados e uma relação entre frequência destas condições, sobretudo a primeira no contextos de transplantados de células tronco hematopoéticas ainda varia amplamente de 22 a 77%.[14-16]

Em um grupo de 3880 transplantados de células tronco hematopoéticas, homens (55%), brancos (74%) com idade média de 44 anos, seguidos em média por 10 anos identificou uma incidência média acumulada em 30 anos de 27% para tumores cutâneos, sendo os basocelulares mais prevalentes - 18%, seguidos da linhagem escamosa 9,8% e melanoma 2,7%. No entanto, o maior fator de risco para tais condições foi a idade, que a partir de 50 anos, estava associada progressivamente a maior risco de desenvolvimento destes tumores. O que, como também sugerem os autores, reforça a necessidade de haver acompanhamento dermatológico nessa população exposta em que a incidência de dermatoses e tumores de pele aparenta ser maior.[15]

Tais dados são corroborados em diversas coortes e metanálises que veem em recipientes índice aumentado de carcinomas escamocelulares, bem como naqueles que tiveram exposição a voriconazol durante a internação.[18,19]

Ademais, os transplantados de células tronco hematopoéticas parecem apresentar mais risco de desenvolver tumores de pele se comparados com os pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e estes em comparação com a população em geral. Mesmo a população pediátrica transplantada está exposta ao risco de desenvolver tumores de pele.[20]

Um estudo que analisou mais de 3 mil casos de tumores de pele, identificou que o risco para carcinoma de células basalóides dos pacientes TCTH era em média

3,3 vezes maior que transplantados de órgãos sólidos, 18 vezes maior para tumores escamosos e 5 vezes maior para tumores da linhagem melanocítica. Este estudo analisou dados de 15 anos de um hospital de referência em transplantes na Dinamarca e neste, diferentemente de outras pesquisas, o condicionamento com irradiação total do corpo se mostrou como principal fator de risco para carcinomas basocelulares – cerca de 4 vezes.[21,22]

Estes dados reforçam a importância de vigilância dermatológica nos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas. Avaliações anuais de todo o tegumento podem ser necessárias para tal.[21]

Fato é que pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas podem desenvolver apresentações atípicas de doenças conhecidas na dermatologia, como poroceratose localizada em população pediátrica e até mesmo DECH simulando necrólise epidérmica tóxica. [23,24]

Um estudo americano que avaliou registros de 578 internações de pacientes TCTH identificou que a maioria destes eram homens, com idade de 61 anos e apresentaram reações a drogas – 22%, infecções – 17% e neoplasias – 10%, como frequentes nas internações, seguidos de exantema medicamentoso – 10%, DECH – 7% e leucemia cútis – 6%. É válido mencionar que chama a atenção que neste levantamento, a neutropenia febril esteve fortemente associada às erupções medicamentosas e que chama a atenção que o diagnóstico das condições foram quase que em sua metade feitos clinicamente, utilizando biópsia de pele em 52% dos casos apenas.[25]

Por fim, estar seguro da complexidade dos pacientes TCTH e considerar uma abordagem multidisciplinar para atender as demandas que surgem durante o processo de adoecimento, tratamento e cura destes pacientes é um caminho árduo e que exige, dentre outras coisas, um olhar técnico de que o inabitual pode estar presente. Como dermatologistas, conhecer o perfil dos pacientes e das dermatoses que podem surgir durante este processo é essencial para estar preparado para este manejo.

2.2.2 Erupções da pele em pacientes transplantados autólogos de células tronco hematopoéticas

O transplante autólogo de células tronco hematopoéticas representa um dos procedimentos fundamentais na terapia de diversas doenças hematológicas e imunológicas graves, com o intuito de substituir a medula óssea danificada por células-tronco saudáveis. O transplante autólogo consiste na coleta de células tronco hematopoéticas do próprio paciente, antes de um tratamento de alta dose que tem como objetivo destruir as células doentes. Essas células-tronco são então reintroduzidas no paciente, ajudando a restabelecer a função da medula óssea e a produção saudável de células sanguíneas.

As principais alterações cutâneas que ocorrem após o transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo (TCTH autólogo) estão frequentemente associadas ao processo de recuperação e aos efeitos colaterais dos tratamentos utilizados no preparo para o transplante. Essas alterações podem ser temporárias ou persistentes e variam de leves a severas. Tais alterações podem incluir farmacodermias, hiperpigmentação, xerose, eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome da mão-pé), alopecia, infecções cutâneas por diferentes agentes – virais, bacterianos e fúngicos, hiperceratose, telangectasias, fibroses cutânea e alterações vasculares.[4]

Dentro das alterações cutâneas, existe uma descrita por Lee et al., que pode atingir mais da metade da população de paciente auto-TCTH, com um pico de incidência na primeira semana pós transplante que é a Síndrome da Pega (SP). A SP, ou síndrome da enxertia, foi definida pela primeira vez por Lee et al. em uma análise retrospectiva de cerca de duzentos e cinquenta pacientes submetidos a auto-TCTH. Cerca de 59% dos pacientes desenvolveram erupção cutânea e febre não infecciosa, com um início mediano de 7 dias após o transplante. O acometimento pulmonar também foi observado. A SP foi vista em pacientes submetidos ao auto-TCTH como tratamento de mieloma múltiplo, síndrome POEMS (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Proteína monoclonal e Anormalidades cutâneas), amiloidose de cadeia leve, linfoma, esclerose múltipla e câncer de mama. Atualmente é uma complicação esperada do transplante sendo a maioria dos casos da forma leve, mas também tendo um espectro mais severo e letal em alguns pacientes. A etiologia desta síndrome ainda não é bem compreendida. Se entende que ela ocorre durante a recuperação dos neutrófilos após o transplante de células-tronco hematopoéticas,

desencadeando uma série de reações que envolvem diferentes células do sistema imune e citocinas, ainda não bem elucidadas. Já foi aventada a possibilidade de ela ocorrer também nos alo-TCTH, embora em menor frequência, e estar nestes casos acompanhada da DECH, porém se acredita que tenha um arcabouço imunológico próprio.[4,25,27]

De maneira simples, a SP pode ser clinicamente entendida como o conjunto de sinais e sintomas como febre, erupção cutânea e edema pulmonar não cardiogênico. Costuma responder drasticamente ao uso de corticosteroides sistêmicos e tem espectro de gravidade variado, sendo sua forma leve expressivamente mais frequente. Ainda assim, está relacionada a aumento da mortalidade do paciente no período pós transplante autólogo.[4]

Considerando que a síndrome da pega seja um espectro de doença com diferentes matizes e entre as diversas etiologias que podem ter motivado o transplante nos pacientes, o conjunto de sinais e sintomas que essa doença pode ter é um grande desafio diagnóstico, geralmente responde dramaticamente ao uso de corticóide, e com certeza exige preferencialmente um diagnóstico diferencial correto com erupções cutâneas à droga. Nesse contexto, oportunidade de estudo das reações cutâneas exantemas, é interessante incluir a população de pacientes transplantados autólogos de células tronco hematopoéticas, com o objetivo de estudar a possível importância dos testes de contato nesta população.

Os critérios diagnósticos de Spitzer e Maiolino auxiliam na identificação da SP. Para Spitzer o diagnóstico ocorre através da presença dos três critérios maiores, os quais incluem febre (≥101°F), erupção eritrodérmica em mais de 25% do corpo que não pode ser atribuída a medicamentos e edema pulmonar não cardiogênico; ou dois critérios maiores e um secundário como disfunção hepática (ou seja, bilirrubina ≥ 2 mg/dl ou um aumento de 2 vezes nas transaminases em relação ao valor basal), insuficiência renal (ou seja, aumento de 2 vezes na creatinina sérica em relação ao valor basal), ganho de peso (ou seja, aumento de 2,5%) e encefalopatia transitória inexplicada. Tais sintomas tem que acontecer dentro de 96 horas após a enxertia de neutrófilos. Para Maiolino a SP é definida como o desenvolvimento de febre não infecciosa em combinação com diarreia, erupção cutânea ou infiltrados pulmonares dentro de 24 horas após a enxertia. Outros autores descrevem de maneira mais liberal o tempo de desenvolvimento de sintomas. De forma mais abrangente, encontram-se relatos de que os sintomas ocorrem mais comumente de 3 dias antes a 7 dias após a

enxertia. Biomarcadores ainda estão sendo identificados na tentativa de melhorar a acurácia do diagnóstico. Recentemente, a elafina - uma proteína secretada por células epiteliais em resposta a IL-1 e TNFα - pode ser encontrada precocemente nestes quadros. Nos casos mais graves de SP, o diagnóstico pode ser confirmado usando uma biópsia de pele ou cólon para avaliar a histologia e o infiltrado de células mononucleares. Biópsias de pele, realizadas de 6 a 62 dias pós-transplante, mostraram sinais histológicos de DECH com características de: polaridade alterada, disqueratose e vacuolização basal, com ou sem infiltração de células mononucleares. Embora os casos de DECHa envolvendo apenas a pele sejam tipicamente autolimitados ou gerenciados com corticosteroides, casos mais graves de DECHa podem afetar o trato gastrointestinal e o fígado.[4,25,27]

Alguns autores chegaram a encontrar uma prevalência de 60% de DECH grau 1 e 2 em biópsias de pele de pacientes com Síndrome da Pega.[28] Outros, entretanto, sugerem que, conforme a data pós-transplante em que a biópsia de pele é colhida, alguns achados podem incluir infiltrados de linfocíticos – principalmente em casos de DECHa mais agressiva.[29] A imuno-histoquímica pode auxiliar na configuração de um protótipo de biópsia de pele da SP, evidenciando infiltrados de células mononucleares perivasculares compostos principalmente por células expressando CD2 (células NK e T), CD4 e CD3 (células T) e CD5 (células B e T), e baixos níveis de CD8 (células T, NK e dendríticas), CD16 (neutrófilos e células NK) e CD56 (células NK). No entanto, tais achados carecem de uma análise mais criteriosa que inclua dados sobre a presença ou não de linfócitos contaminantes no transplante e o dia pós-transplante em que a biópsia foi coletada. É sugerido na literatura estratégias para compreender a dinâmica celular da biópsia de pele na SP, como a inclusão de células CD34+ purificadas e marcadas e a estratégia de biópsias seriadas, na tentativa de demonstrar a sequência de eventos das respostas imunológicas inata e adaptativa no desenvolvimento e progressão da SP.[27-29]

Os sintomas semelhantes da SP e DECHa se confundem sobremaneira entre si e aos das farmacodermias. Excluir as erupções cutâneas a drogas é considerado um dos primeiros passos conforme protocolos recentes e exaustivamente revisados por especialistas no tema. A falta de biópsias de tecido confirmando a patologia clássica de DECHa pode ter levado ao diagnóstico de SP em vez desta primeira. Além disso, a ausência de um teste diagnóstico que possibilite diferenciar estas das farmacodermias - como o teste de contato após os sintomas em tempo pré-

estabelecidos na população de transplantados de medula óssea – restringe as oportunidades clínicas de estabelecer a etiologia das farmacodermias, o que pode se tornar um marco de segurança na assistência ao paciente auto e alo-TCTH.

2.2.3 Doença Enxerto Contra Hospedeiro aguda

O Transplante de Célula Tronco Hematopoética (TCTH) é um tratamento potencialmente curativo para muitas desordens hematológicas. Denomina-se TCTH autólogo (auto-TCTH) quando o doador e receptor são o mesmo indivíduo; entre algumas indicações previstas para tal estão: doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda e tumores germinativos.[30]

Já o TCTH Alogênico (alo-TCTH) tem essa denominação quando o doador e receptor são indivíduos diferentes e está previsto para diversas doenças oncohematológicas e hematológicas benignas como aplasia grave e imunodeficiências.[30,31]

No contexto de pacientes com alo-TCTH, diferentemente de outros tipos de transplantes de órgãos, um fenômeno muito observado é a Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH). Esta afecção se estabelece quando há uma manifestação exagerada e indesejada de inflamação impulsionada pelos linfócitos do doador contra antígenos estranhos reconhecidos no receptor. A incidência de DECH varia na literatura de 20 a 80%, com mortalidade ao redor de 15%.[31,32]

A DECH é uma doença que se divide sistematicamente em aguda (quando ocorre até 100 dias do transplante) e crônica (quando acima deste período) e se apresenta de maneira multiorgânica. Neste estudo, a principal doença a ser incluída como diagnóstico diferencial de exantemas farmacodérmicos é a DECH aguda (DECHa).

Mesmo com a característica multissistêmica, a DECH cutânea, pode ser achado precoce da doença e estar relacionada a pior prognóstico. O diagnóstico correto de tal manifestação passa pela avaliação clínico e histopatológica realizada por dermatologista e equipe assistente com hematologistas, ambos treinados para tal, tendo em vista que sua identificação precoce está associada a melhor desfecho clínico para o doente.

As manifestações clínicas são multissistêmicas e podem atingir órgãos como pulmões, sistema hepatobiliar, músculo esquelético, gastrointestinal e pele.

Na fisiopatologia da DECH ocorre a ativação de linfócitos T do enxerto por antígenos do receptor pertencentes ao complexo maior de histocompatibilidade (M HC) – antígenos leucocitários humanos (HLA I e II), e por antígenos menores de histocompatibilidade (MiHA).[30,31] A resposta imunogênica depende do estimulo antigênico e é inversamente proporcional a compatibilidade enxerto-hospedeiro, além de ser facilitada por um ambiente rico em citocinas pró-inflamatórias e células apresentadoras de antígeno ativadas pelo dano tecidual causado pela doença, tratamentos citotóxicos e esquemas de condicionamento. As células T reguladoras são disfuncionais neste processo e não cumprem seu papel de conter a doença inciada pelas células do enxerto, contribuindo para a instalação da DECH.

Em relação ao quadro agudo, o modelo atualmente proposto para a fisiopatologia da DECH aguda envolve didaticamente três fases. Fase 1: A liberação de fatores pró-inflamatórios e supressão da atividade de células T reguladoras é responsável pela ativação de células apresentadoras de antígeno (APC) do receptor. Fase 2- Os linfócitos T (CD4 + e CD8 +) do enxerto reconhecem antígenos da família HLA e MiHA, secretando citocinas inflamatórias e recrutando células efetoras. Fase 3: Por mecanismos ainda pouco compreendidos, ocorre quimiotaxia e destruição de células-alvo envolvendo componentes da imunidade celular e humoral. (48) Na DECHa, a tempestade inflamatória envolvida neste processo é atribuída a ativação de linfócitos Th1 que sinalizam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-a, interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), ativação das já mencionadas células apresentadoras de antígenos, produção de interleucina-2 (IL-2) - esta última estimulando maior proliferação das células T do enxerto, levando a dano celular do tecido do hospedeiro. Recentemente, verificaram-se evidências para um envolvimento de Th1 na DECHc, e não apenas Th2, como se acreditava até então, estando o tipo de resposta relacionada a fenótipos específicos.[31]

Na DECH aguda é comum a apresentação de exantema maculopapular, eventualmente doloroso ou pruriginoso, diarreia, cólicas abdominais e hiperbilirrubinemia até 100 dias após o alo-TCTH, porém se considera que se tais

achados característicos ocorram após esse período, pode-se ter a classificação de DECH “aguda-crônica”, considerando o fenótipo da doença. Tipicamente os sintomas iniciam de uma a três semanas após o transplante. Alguns autores descrevem presença de sinal de Nikolsky caso ocorram bolhas e apresentações mais atípicas como pitiríase rubra pilar-símile, icitiose adquirida e eczema craquelet.[31-33, 34]

A histopatologia auxilia no diagnóstico demonstrando degeneração vacuolar focal ou difusa da camada basal, espongiose, fendas subepidérmicos, infiltrado mononuclear de linfócitos T (CD4 e CD8) perivascular e até perda da epiderme em casos mais graves.[33]

A classificação da doença depende do acometimento orgânico que a mesma apresenta e seu estágio está intimamente relacionado com o prognóstico. Pode ocorrer acometimento cutâneo, hepático e do trato gastrointestinal. Os sintomas são resultado do dano decorrente da alta proliferação celular na epiderme, folículos capilares, ductos biliares menores, criptas intestinais e eventualmente acometimento mucoso e ocular.

As classificações podem ser observadas nos quadros 3 a 6, adaptadas abaixo.[35-37]

Quadro 3. Classificação clínica da DECH

Classificação	Sintomas	Tempo (em dias)
DECH aguda	Agudos	<100
DECH aguda-tardia	Agudos	>100
DECH crônica	Crônicos	Indiferente
Síndrome de Sobreposição	Agudos e crônicos	Indiferente

Fonte: National Institute of Health (NIH), 2014[35]

Quadro 4. Graduação histopatológica da DECH cutânea aguda
Grau 1: dermatite de interface liquenoide com vacuolização da camada basal
Grau 2: grau 1 + disceratose
Grau 3: grau 2 + vesículas subepidérmicas
Grau 4: grau 3 + necrose epidérmica
Fonte: LERNER, et al.[36]

Quadro 5. Classificação de risco do grupo de Minnesota para DECHa			
Risco	**1 órgão (estágio)**	**2 órgãos (estágio)**	**3 órgãos (estágio)**
Padrão	Pele (1 a 3)	Pele (1 a 3) +TGI (1)	-
	TGI (1 a 2)	Pele (1 a 3) + fígado (1 a 4)	
Alto	Pele (4)	Pele (1 a 3) +TGI (1)	Pele +TGI + fígado (qualquer)
	TGI (3 a 4)	TGI (1 a 2) +fígado (1 a 3)	
	Fígado (1 a 4)	TGI (3 a 4) + pele (1 a 3) ou fígado (1 a 4)	

Quadro 6. Estágios da doença			
Estágio	**Pele (BSA)**	**TGI (volume diário de diarreia em mL)***	**Fígado (bilirrubina total em mg/dL)**
1	<25%	<500	<2
2	25-50%	<1501	2 - 5,9
3	>50%	>1500	6 - 14,9
4	Eritrodermia ou bolhas em >5%	Dor severa e íleo paralítico	> 14,9
TGI: trato gastrointestinal. BSA: área de superfície corporal.			
*Em crianças deve ser calculado por kg de peso.			
Fonte: MacMillan et al. 2015[37]			

Alguns biomarcadores como CXCL10, CXCL11, *elafin*, fator de ativação de células B, fator de necrose tumoral e IL-6 vem sendo estudados para auxílio diagnóstico, porém com aplicação clínica ainda limitada.[38,39]

Estudos recentes ainda sugerem que algumas variáveis estejam mais associadas com DECHa nos exantemas em pacientes com TCTH alogênico que outras, como: início do *rash* na região cervical, face e extremidades envolvimento de palmas e plantas, histopatologia demonstrando necrose de queratinócitos na camada basal da epiderme, vacuolização difusa, fendas subepidérmicas e satelitose de linfócitos, diarreia isolada ou em combinação com hiperbilirrubinemia e transaminite nova.[31,40]

O principal tratamento para DECH agudo é o corticóide, que pode ser usado tópico quando se trata de uma doença nos graus I e II. A corticoterapia sistêmica é utilizada na dose de 2 mg/kg e a resposta ao corticóide é preditora de mortalidade. Quando não satisfatória, temos que lançar mão de mais drogas imunossupressoras. O critério de resposta é 3 dias após início, o paciente deve parar de piorar; 1 semana atingir a remissão parcial e 14 dias a remissão completa.

A prevenção da DECHa e crônica passa pelo uso de metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato e rituximabe, bem como combinações destes tratamentos. Como tratamento, as mesmas drogas podem ser utilizadas com seus respectivos regimes terapêuticos, além de outras opções, como corticóide oral e sistêmico, fotoforese extracorpórea, inibidores da via mTOR como sirolimus e everolimus, ruxolitinib, fototerapia e transplante de pele.[34,38-43]

Mesmo com todo esse arcabouço de conhecimento as manifestações de DECH ainda são consideradas pouco específicas, fazendo deste diagnóstico um desafio clínico e terapêutico na prática clínica.[5,38, 43]

2.2.4 Reações adversas a drogas – conceitos e classificações

As reações adversas a drogas (RAD) incluem qualquer resposta a drogas que é nociva e ocorre em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença ou para a modificação de uma função fisiológica.[5]

As RAD podem ser classificadas de acordo com o seu mecanismo em duas categorias principais: dose-dependentes e não dose-dependentes. A primeira é relacionada à farmacologia da droga e pode ocorrer em qualquer indivíduo, a segunda não é relacionada aos efeitos farmacológicos da droga e ocorre somente em indivíduos suscetíveis (são imprevisíveis, clinicamente).[5]

As reações imprevisíveis são as mais importantes e podem incluir reações de hipersensibilidade imune (alérgica) ou não imune (não alérgica), sendo essas últimas por susceptibilidade genética ou outros mecanismos não definidos, chamados de idiossincráticos.[3]

As reações de hipersensibilidade podem representar até um terço das reações adversas às drogas e podem afetar 10-15% dos pacientes hospitalizados, sendo uma causa de morbidade importante nesse grupo de pacientes. Essas reações de hipersensibilidade podem ser ainda sub-classificadas como reações alérgicas imediatas, tardias ou retardadas, reações de fotossensibilidade, reações de doenças autoimunes e reações pseudoalérgicas.[6]

As reações alérgicas imediatas em geral ocorrem na primeira hora após administração de medicamento e em geral são mediadas por IgE; já as tardias são medidas por células T e envolvem reações de Gel e Coombs tipo IV.[44]

Mais recentemente a classificação das RAD foi reelaborada, com uma subdivisão em seis categorias: reações tóxicas dose-dependentes (Tipo A); reações não dose-dependentes (Tipo B); reações decorrentes de manifestações tardias decorrentes de resposta farmacológica alternada (Tipo C); efeitos tardios como teratogenicidade ou carcinogênese (Tipo D); sobrecarga da droga por superdosagem ou acúmulo da droga e seus metabólitos (Tipo E); e falha terapêutica esperada (Tipo F).[44]

2.2.5 Reações cutâneas adversas a drogas – as farmacodermias

A reação adversa cutânea a drogas (farmacodermia) é uma das formas mais frequentes de RAD.[45] É um importante motivo de consultas dermatológicas em pacientes ambulatoriais e internados. É caracterizada por poder causar qualquer efeito indesejável na estrutura ou função da pele, dos anexos cutâneos ou das mucosas.[46]

As farmacodermias podem ser divididas em graves e não graves. Cerca de 2% de todas as reações cutâneas são denominadas como graves.[47] De acordo com a OMS uma farmacodermia é denominada como grave quando resulta em morte, necessitar hospitalização ou longa estadia no hospital, resultar em incapacidade/inaptidão persistente ou significativa ameaçar a vida. Exemplos de reações graves são a anafilaxia, necrose cutânea induzida por anticoagulante, pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), erupção medicamentosa fixa generalizada e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). No entanto, as reações mais comuns são as não graves e, entre estas, a erupção exantemática aguda é a mais frequente.[48-51]

2.2.6 Diagnóstico etiológico das farmacodermias

Existem diversas manifestações de farmacodermias e cada uma delas pode ser causada por vários medicamentos distintos. Muitas vezes o diagnóstico etiológico é difícil quando somente baseado na história clínica e cronologia do uso de fármacos, principalmente devido ao uso de múltiplos medicamentos simultâneos e ausência de dados clínicos que possam corroborar para a casualidade de um medicamento ou outro. Essas suspeitas de causalidade podem causar mudanças drásticas nos tratamentos realizados pelo paciente e podem causar morbidade devido às consequências de farmacoterapia subótima. Por outro lado, a ausência de avaliação diagnóstica correta pode induzir à elevada morbidade se o paciente vier a ser exposto novamente ao fármaco. Por isso, vem se tornando essencial a implementação de testes diagnósticos que possam indicar o fármaco causador das manifestações clínicas.

Até o momento, o “padrão-ouro” para diagnóstico de farmacodermia é o teste de provocação oral, mas muitas vezes ele não é possível por limitações práticas ou é contraindicado devido à gravidade da reação cutânea.[52-55] Existem outros testes diagnósticos que podem ser realizados para auxílio diagnóstico, porém não existe consenso entre sociedades internacionais sobre a relevância de cada teste e o melhor protocolo de aplicação.[56] Esses testes podem ser *in vivo*, sendo exemplificados pelo

teste intradérmico e teste de contato, ou *in vitro*, sendo exemplificados pelo teste de proliferação linfocitária como o *enzyme-linkedimmunosorbent spot assay*(ELISpot).

2.2.7 Métodos clínico-epidemiológicos de avaliação etiológica

Vários métodos para avaliação de causalidade já foram publicados. A maioria destes pode ser agrupada em três categorias: inspeção global/avaliação por especialista, algoritmos e métodos probabilísticos.[57]

A avaliação por especialista é individual e é baseada em experiência prévia própria sem protocolos padrões para chegar a conclusões sobre a causalidade. Apesar de o julgamento clínico ser efetivo, ele é caracterizado por discordância entre avaliadores, ambiguidade e reprodução difícil.[58-60]

Os algoritmos são questionários com questões específicas e associadas a escores para avaliar a probabilidade de causa e efeito. Eles são simples e são importantes para eliminar ou no mínimo reduzir a dissociação entre examinadores. No entanto, há dificuldade em determinar a causalidade na presença de fatores confundidores, como doenças subjacentes e o uso de vários fármacos, sendo que vários estudos comparam a avaliação dos mesmos relatos de RAD com diferentes algoritmos mostrando variação significativa dos resultados.[61-63]

Um dos algoritmos mais utilizados é o teste de Naranjo.[64] Esse teste é um questionário que classifica a probabilidade de uma reação estar relacionada com uma droga baseada em plausibilidade, exposição prévia e reexposição. Cada pergunta tem um valor e o escore total é utilizado para classificar como o evento improvável, possível, provável e definitivo. Ele é amplamente utilizado, mas a sua validade vem sendo questionada por vários estudos.[61,65-68] Mais de 30 algoritmos já foram publicados e validados, mas sua execução muitas vezes não é simples e a correlação entre algoritmos nem sempre é estreita - nenhum é validado para uso universal.[65]

As avaliações probabilísticas utilizam achados específicos para transformar a probabilidade pré-teste em uma estimativa posterior de causalidade da droga. A probabilidade pré-teste é calculada de informações epidemiológicas e combina com as informações individuais para avaliar a estimativa de causalidade. Esse método é aparentemente mais sensível, porém é necessário informações mais específicas como a incidência de RAD da droga em questão para avaliação da probabilidade que nem sempre estão disponíveis.[62,69]

Esses métodos de avaliação não são inteiramente desprovidos de julgamentos individuais a confiabilidade pode ser baixa. Dessa forma, ainda não há um método universalmente aceito para avaliar a causalidade das RAD.

2.2.8 Testes de Contato (*Patch Test*)

O teste de contato cutâneo (TC), é um teste *in vivo* e é o primeiro a ser realizado para o diagnóstico etiológico de farmacodermias não mediadas por IgE, de acordo com as orientações da Sociedade Europeia de Alergia Medicamentosa Cutânea.[70-72]

Conforme a recomendação, ele pode ser realizado mesmo em paciente com reações adversas graves a drogas. Sua positividade ou não implicará em realização posterior de outros testes cutâneos, como o teste intradérmico. No entanto, essa orientação não é unânime. Para Sociedade Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), o TC tem um papel no diagnóstico das farmacodermias por hipersensibilidade tardia, mas como sua utilidade depende de vários fatores e como não há até o momento protocolos padronizados para a realização, não orienta a adoção sistemática da realização dos mesmos para a identificação do fármaco causador de RAD.[73]

O TC pode ser realizado entre 4 semanas e 6 meses após o início do quadro cutâneo, mas essa recomendação não é consensual na literatura e é baseada em estudos com baixo grau de recomendação D.[74] Até recentemente, não havia padronização internacional das concentrações dos fármacos a serem usadas nos testes de contato.[71] Isso é essencial para a interpretação correta do teste, pois o uso de concentrações altas pode causar irritação primária em pacientes não suscetíveis e causar falso positivos da mesma forma que concentrações baixas podem causar falso negativo. A padronização das concentrações para o uso de medicamentos em testes de contato pode ser encontrada na literatura.[71, 63-67] Essa ausência de padronização torna difícil a comparação entre diferentes estudos. A escolha adequada dos fármacos a serem testados a partir da história clínica do paciente é essencial, uma vez que há o risco de sensibilização após o teste de contato.[75]

A forma de realização do TC é simples. Pode ser realizado com a aplicação das substâncias a serem testadas preferencialmente no dorso do paciente, utilizando-se contensores padronizados. A primeira leitura do teste é realizada 48 horas após,

quando os contensores são retirados; a segunda leitura é realizada em 96 horas, e os resultados são interpretados segundo os critérios do International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). O teste não deve ser aplicado nas seguintes situações: uso recente de corticosteróides tópicos ou sistêmicos (7 e 30 dias, respectivamente), uso de imunossupressores, gestação, histórico de anafilaxia, dermatose grave em atividade e exposição solar na região a ser testada nos 7 dias anteriores ao teste.[76,88]

A sensibilidade dos testes de contato com fármacos é variável, devido à ausência de padronização prévia das concentrações a serem testadas. Existem sensibilidade relatadas entre 9 e 59%, dependendo da droga implicada e da forma de manifestação cutânea da farmacodermia.[77-81]

O TC apresenta boa segurança com pequeno risco de reação sistêmica e, por isso, tem a vantagem de poder ser utilizado mesmo em reações graves.[1, 28, 77,80,82-84]

Apesar de o teste de contato apresentar boa sensibilidade e segurança para o diagnóstico etiológico da farmacodermia, ele é realizado tardiamente, após o período de resolução dos sintomas, sendo o diagnóstico muitas vezes retrospectivo. Além disso, existe o risco de falsos positivos devido ao potencial de positivação por irritação primária. Devido a necessidade de diagnósticos etiológicos mais precoces e específicos, outros testes complementares são necessários.

3. MARCO CONCEITUAL

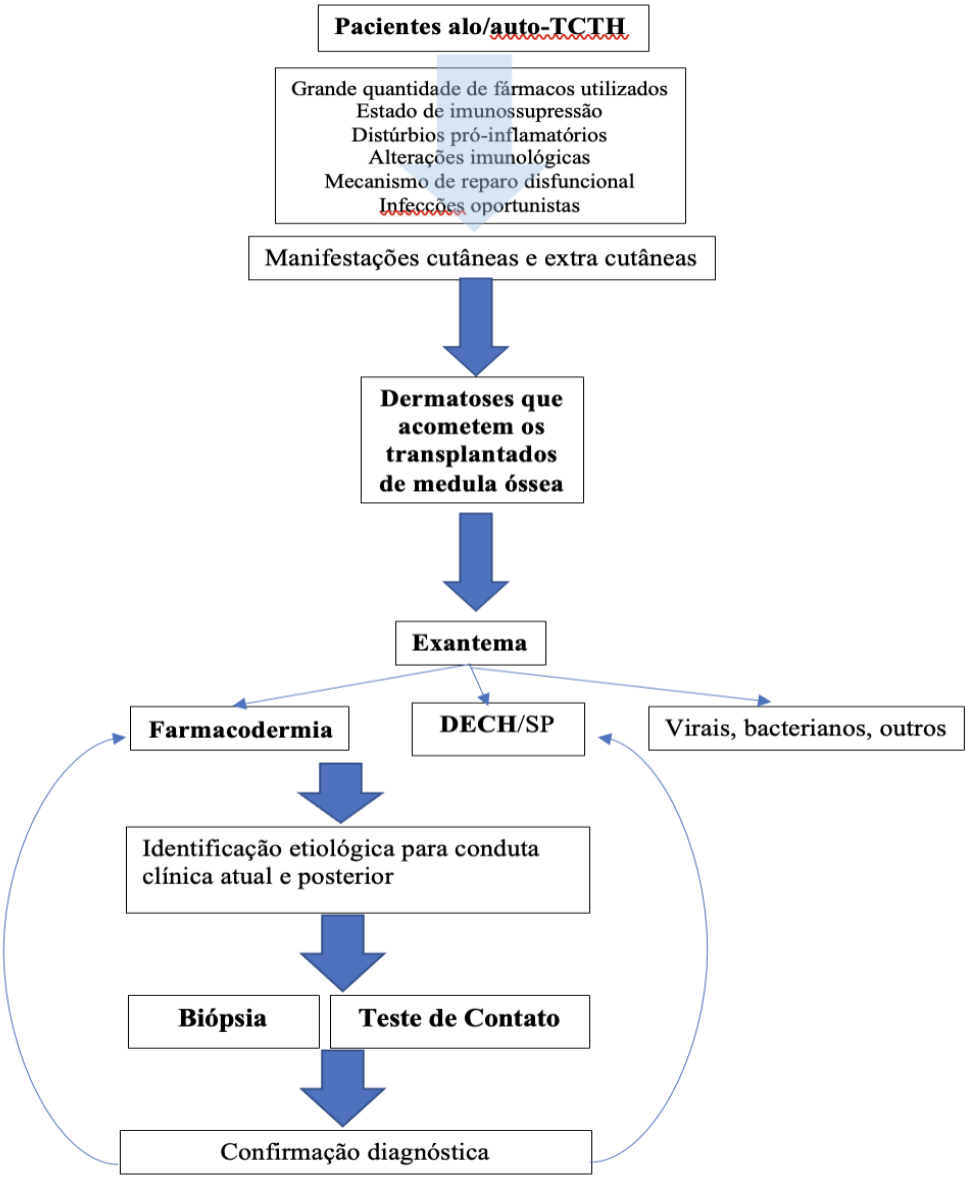


Figura 1. Marco conceitual de possibilidade de dermatoses variadas em pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas, bem como marco da Doença Enxerto Contra Hospedeiro aguda (DECHa) e Síndrome da Pega (SP). Seta transparente: processos fisiopatológicos e exposição do paciente a fármacos e infecções oportunistas. Setas azuis sólidas: relação de causalidade, temporalidade e de sequência diagnóstica proposta por este estudo.

4. JUSTIFICATIVA

É necessário conhecer o perfil das dermatoses que acometem transplantados de células tronco hematopoéticas para que as equipes de dermatologia estejam preparadas para a melhor assistência aos pacientes.

Poucos estudos de prevalência neste tema foram publicados e existem ainda algumas discordâncias sobre o perfil destes pacientes.

Em um subgrupo destes pacientes, as farmacodermias ocasionam grande morbidade aos pacientes envolvidos por causarem mudanças importantes nos tratamentos realizados pelo paciente associada ao potencial de farmacoterapia subótima e reações severas à reexposição.

Os métodos disponíveis atualmente para o diagnóstico etiológico muitas vezes não são de fácil acesso e apresentam relatos variáveis de acurácia na literatura.

Os principais diagnósticos diferenciais em pacientes com alo-TCTH e auto-TCTH que apresentam erupção cutânea são os exantemas virais, as reações adversas a drogas, a septicemia a Doença Enxerto Contra Hospedeiro e a Síndrome da Pega.[80]

As farmacodermias, como RAD, representam uma porção expressiva das erupções cutâneas no diagnóstico diferencial para DECHa e SP.[37,41] Neste contexto, é crucial a avaliação dos exantemas e demais erupções cutâneas nesta população, bem como seu grau de acometimento e gravidade, visto que as situações mais frequentes (e sem repercussão sistêmica) e as mais graves (como a Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica - SSJ / NET) podem ser confundidas com estas entidades, mesmo por profissionais experientes.[36]

Não existem protocolos clínicos bem definidos na literatura mundial sobre qual método disponível é o mais adequado e quanto ao período para a realização dos testes. São necessários estudos para a determinação da validade do uso de testes *in vivo* nesta população de pacientes em que o diagnóstico etiológico da farmacodermia pode auxiliar para que se evite a re-exposição ao fármaco causador da reação, na tomada de decisão clínica-assistencial e no impacto prognóstico destes pacientes.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo principal

Descrever a prevalência de dermatoses em pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas em internados em um hospital terciário no Rio Grande do Sul.

5.2 Objetivos secundários

1. Descrever o perfil dos pacientes transplantados de células tronco hematopoéticascomo: idade, sexo, escolaridade, número de internações no período, etnia, tipo de transplante, diagnóstico hematológico de base, tempo de doença até o transplante, comorbidades, data do transplante, tempo entre o transplante e o surgimento da dermatose, diagnóstico da dermatose atual, ocorrência de dermatoses antes do transplante, número de medicações em uso na internação em que foi realizada o transplante, solicitação de consultoria dermatológica e tempo até o chamado.
2. Avaliar o resultado de testes de contato para suspeitas de farmacodermias e DECH em pacientes transplantados de células tronco hematopoéticas internados em um hospital terciário no Rio Grande do Sul.
3. Avaliar a proporção de positividade nos testes de contato nos pacientes com diagnóstico clínico e/ou histopatológico de farmacodermias.
4. Avaliar a proporção de efeitos adversos dos testes de contato na população estudada.
5. Avaliar a frequência de concordância entre o principal diagnóstico clínico e os resultados dos testes de contato.
6. Avaliar a frequência de concordância entre a conclusão diagnóstica à histopatologia e os resultados dos testes de contato.
7. Verificar os tipos clínicos de farmacodermias e relacioná-los às positividades dos testes de contato.
8. Verificar os fármacos implicados nas reações e relacioná-los às positividades dos testes empregados.
9. Verificar fatores clínicos dos pacientes (idade, sexo, ocupação, doenças de base, tempo de internação, tempo de uso dos fármacos, história anterior de

reações medicamentosas, história familiar de reações medicamentosas, história de atopia, tipo de transplante e tempo até chamar a consultoria dermatológica) e relacioná-los às positividades dos testes.

6. REFERÊNCIAS

1. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol.* 2016;55(11):1219-1224.
2. Tangthanapalakul A, Chaijitraruch N, Techavichit P, et al. Dermatologic manifestations in pediatric patients after liver and HSCT: A 20-year retrospective cohort study. *Pediatr Transplant.* 2021;25(3):e13916.
3. Mansilla-Polo M, López-Davia J, De Unamuno-Bustos B, et al. Skin cancer risk after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2024;63(12):1691-1700.
4. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(12):2061-2068.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.*2000;356(9237):1255-1259.
6. Demoly P. Drug hypersensitivity: definitions, classification, and diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am.*2004;24:345–356.
7. Totani A, Amin H, Bacchi S, Lewis I. Vitiligo following stem-cell transplant. *Bone Marrow Transplant.*2020;55(2):332-340.
8. DePry JL, Vyas R, Lazarus HM, Caimi PF, Gerstenblith MR, Bordeaux JS. Cutaneous malignant neoplasms in hematopoietic cell transplant recipients: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2015;151(7):775-782.
9. Laste LDD, Schmidt P, Moreira GA, Silva JH, Abagge KT. Graft-versus-host disease and other cutaneous manifestations in pediatric patients transplanted for Fanconi anemia. *Rev Paul Pediatr.* 2023;41:e2022059.
10. Martino C, Calvano R, Boggio P, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad injerto versus huésped en una población pediátrica y de adultos jóvenes. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(5):e468-e475.
11. Srinivasan A, McLaughlin L, Wang C, et al. Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(1):90-97.

12. Mehta K, Jaiswal P, Briggs F, et al. In-patient outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in patients with immune mediated inflammatory diseases: a nationwide study. *Sci Rep.* 2018;8(1):6825.
13. Wang W, Wang R, Li C. Hematopoietic stem cell transplantation for relapse of psoriasis: systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2025;317(1):740.
14. Han JH, Oh H, Son JH, et al. Risk of cutaneous and genital warts in organ and hematopoietic stem cell transplant patients: a nationwide population-based study. *J Korean Med Sci.* 2025;40(38):e125.
15. Moreno-Bonilla G, Choy B, Fernandez-Peñas P. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infection in patients with chronic graft-versus-host disease: a case series. *Australas J Dermatol.* 2015;56(2):124-127.
16. Hampras SS, Locke FL, Chavez JC, et al. Prevalence of cutaneous viral infections in incident cutaneous squamous cell carcinoma detected among chronic lymphocytic leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(4):911-917.
17. Broman KK, Meng Q, Holmqvist A, et al. Incidence of and risk factors for cutaneous malignant neoplasms after blood or marrow transplant. *JAMA Dermatol.* 2025;161(3):265-273.
18. Berano Teh J, Abdulla F, Peng K, et al. Incidence and risk factors for de novo cutaneous squamous cell carcinoma in long-term hematopoietic cell transplantation survivors. *J Invest Dermatol.* 2021;141(8):2073-2076.e5.
19. Ng W, Takahashi A, Muto Y, Yamazaki N. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma in a Japanese allogeneic bone marrow transplant recipient on long-term voriconazole. *J Dermatol.* 2017;44(10):1152-1155.
20. Omland SH, Gniadecki R, Hædersdal M, Helweg-Larsen J, Omland LH. Skin cancer risk in hematopoietic stem-cell transplant recipients compared with background population and renal transplant recipients: a population-based cohort study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(2):177-183.
21. Lee A, Netchiporouk E, Litvinov IV. Annual screening for skin cancers should be implemented in high-risk allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(6):646-647.
22. Rork JF, Margossian SP, Nambudiri VE, Huang JT. Nonmelanoma skin cancer in childhood after hematopoietic stem cell transplant: a report of four cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(3):224-227.

23. Kang BY, Jacobsen J, Price HN, Andrews ID. Localized eruptive porokeratosis in pediatric patients following treatment of acute leukemia. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1226-1232.
24. Sheu Song J, Huang JT, Fraile Alonso MDC, et al. Toxic epidermal necrolysis-like acute graft-versus-host disease in pediatric bone marrow transplant patients: case series and review of the literature. *Pediatr Dermatol.*2022;39(6):889-895.
25. Hines A, Hazim A, Wetter DA, et al. Retrospective analysis of 578 inpatient dermatology consultations in hematology and hematopoietic stem cell transplant patients. *Int J Dermatol.* 2021;60(11):1385-1391.
26. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*2001;27(9):893-898.
27. Maqbool S, Nadeem M, Shahroz A, et al. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management. *Med Oncol.* 2022;40(1):36.
28. Moreb JS, Kubilis PS, Mullins DL, et al. Increased frequency of autoaggression syndrome associated with autologous stem cell transplantation in breast cancer patients. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(2):101-106.
29. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(1):175-182. PMID:7581119
30. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of graft-versus-host disease. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):569-582.
31. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012;119(1):296-307.
32. Cho A, Paulitschke V, Just U, Knobler R. Cutaneous manifestations of acute and chronic graft-versus-host disease. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(1):76-87.
33. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang XN, Dickinson AM, Holler E. Pathophysiology of GVHD and other HSCT-related major complications. *Front Immunol.* 2017;8:79.
34. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host

Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389-401.e1.

35. Lerner KG, Kao GF, Storb R, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Histopathology of graft-vs-host reaction in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplant Proc.* 1974;6(4):367-371.
36. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant.*2015;21(4):761-767.
37. Marra DE, McKee PH, Nghiem P. Tissue eosinophils and the perils of using skin biopsy specimens to distinguish between drug hypersensitivity and cutaneous graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):543-546.
38. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):33-50.
39. Sennett R, Jama BM, Hinds B, Tzachanis D, Morris GP, Marsch AF. Local immune cell infiltration in cutaneous acute graft-versus-host disease. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(4):311-317.:10.
40. Chanprapaph K, Leerunyakul K, Niparuck P, Rutnin S. A clinical and histological comparison between acute cutaneous graft-versus-host disease and other maculopapular eruptions following hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):60-69.
41. Russell AJ, Musiek AC, Staser KW, Rosman IS. Histopathologic and immunophenotypic features of cutaneous solid organ transplant-associated graft-vs-host disease: comparison with acute hematopoietic cell transplant-associated graft-vs-host disease and cutaneous drug eruption. *J Cutan Pathol.* 2021;48(12):1480-1488.
42. Kohler S, Hendrickson MR, Chao NJ, Smoller BR. Value of skin biopsies in assessing prognosis and progression of acute graft-versus-host disease. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(9):988-996.
43. Dambricourt V, Bassompierre A, Le Calve C, Magro L, Beauvais D, Srour M, et al. High frequency of cutaneous eruptions within the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JEADV Clin Pract.*2023;2:456–464.

44. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions: new concepts. *Clin Exp Allergy.*2007;37(7):989-999.
45. Criado PR, Ricardo CRFJ. *Reações adversas às drogas: o espectro dermatológico na prática clínica.* São Paulo: Editora Manole; 2014. 816 p.
46. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(3 Pt 1):458-461.
47. Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
48. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, et al. A six-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149(5):1018-1022.
49. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, et al. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions: a prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res.* 2006;37(7):899-902.
50. Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB. Cutaneous drug eruptions: a five-year experience. *J Am Acad Dermatol.*2008;59(6):995-999.
51. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):834-841.
52. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy.*2009;39(1):43-61.
53. Kao L, Rajan J, Roy L, Kavosh E, Khan DA. Adverse reactions during drug challenges: a single US institution's experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(2):86-91.e1.
54. Rerkpattanapipat T, Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests in hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(4):299-304.
55. Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: update and novel approaches. *Allergy Asthma Clin Immunol.*2013;9(1):12.
56. Torres MJ, Romano A, Celik G, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:7.

57. Khan LM, Al-Harthi SE, Osman AM, et al. Dilemmas of causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J.* 2016;24(4):485-493.
58. Koh Y, Yap CW, Li SC. A quantitative approach using genetic algorithm in designing a probability scoring system for adverse drug reaction assessment. *Int J Med Inform.* 2008;77(6):421-430.
59. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. Algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: background, description, and instructions for use. *JAMA.* 1979;242(7):623-632.
60. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.*1977;21(3):247-254.
61. Macedo AF, Marques FB, Ribeiro CF, Teixeira F. Causality assessment of adverse drug reactions: comparison between published algorithms and expert evaluations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(12):885-890.
62. Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G, et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:169-173.
63. Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. *Respir Med CME.* 2009;2:63-67.
64. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
65. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
66. Avner M, Finkelstein Y, Hackam D, Koren G. Establishing causality in pediatric adverse drug reactions: use of the Naranjo probability scale. *Paediatr Drugs.* 2007;9(4):267-270.
67. Kane-Gill SL. Are the Naranjo criteria reliable and valid for determination of adverse drug reactions in the intensive care unit? *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1823-1827.
68. Garcia-Cortes M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(9):780-789.

69. Du W, Tutag Lehr V, Lieh-Lai M, et al. An algorithm to detect adverse drug reactions in the neonatal intensive care unit: a new approach. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(5):707-715.
70. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45-51.
71. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-712.
72. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.*2001;45(6):321-328.
73. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, et al. Contact dermatitis: a practice parameter—update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3 Suppl):S1-S39.
74. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-437.
75. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG). *Allergo J Int.* 2015;24(3):94-105.
76. Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. *An Bras Dermatol.* 2000;75(2):147-156.
77. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, et al. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis.* 2010;62(1):47-53.
78. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis.* 1996;35(4):234-236.
79. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchot P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 1998;139(1):49-58.

80. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):555-562.
81. Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T. Utility of patch testing for patients with drug eruption. *Clin Exp Dermatol.*2014;39(3):279-283.
82. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(4):291-296.
83. Sachs B, Fischer-Barth W, Erdmann S, et al. Anaphylaxis and toxic epidermal necrolysis after topical drug application: fact or fiction? *Allergy.* 2007;62(8):877-883.
84. Lin YT, Chang YC, Hui RC, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):356-364.
85. Sulzberger MB, Wise F. The contact or patch test in dermatology. *Arch Dermatol Syphilol.* 1931;23:519-531.
86. De Groot AC. *Patch testing, 3rd Edition: Update 2008–2015.* Available from: https://www.researchgate.net/publication/277312189_Patch_testing_3rd_Edition_Update_2008_-_2015
87. Woodruff CM, Botto N. The role of patch testing in evaluating delayed hypersensitivity reactions to medications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(3):548-561.
88. De Groot AC. *Patch testing.* 3rd ed. Netherlands: ACDGroot Publishing; 2008.
89. Lachapelle JM, Maibach HI. *Patch testing and prick testing.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dermatoses em pacientes submetidos a transplante de medula óssea são frequentes e heterogêneas, resultando de uma combinação de imunossupressão, toxicidades do condicionamento, uso de múltiplos fármacos e fenômenos imunológicos próprios do transplante. A literatura reforça que o espectro clínico inclui desde condições infecciosas e inflamatórias comuns, incluindo apresentações atípicas e potencialmente graves. Há um grande destaque para a Doença Enxerto Contra Hospedeiro no seu domínio cutâneo e para as erupções ocasionadas por reações medicamentosas (farmacodermias). Esse complexo cenário exige alta suspeição diagnóstica e acompanhamento longitudinal, sobretudo porque o impacto prognóstico pode ser significativo.

No contexto do transplante, a pele frequentemente funciona como “órgão sentinela”: pode ser o primeiro local de manifestação de complicações sistêmicas, como DECH aguda, e também o local onde reações adversas a drogas se expressam de forma precoce. Entretanto, as manifestações cutâneas são, em geral, pouco específicas e sobrepostas, o que torna o diagnóstico diferencial um desafio prático. A consequência direta dessa incerteza é o risco de condutas terapêuticas divergentes (imunossupressão versus suspensão/troca de medicamentos), com implicações clínicas relevantes.

Frente a isso, métodos complementares para diagnóstico etiológico ganham relevância. Apesar de o teste de provocação ser considerado padrão-ouro para farmacodermias, ele frequentemente é inviável ou contraindicado em pacientes transplantados, dada a gravidade potencial das reações e a fragilidade clínica. Nesse cenário, os testes in vivo, em especial o teste de contato, figuram dentre as alternativas com perfil de segurança favorável e potencial utilidade, embora ainda limitados por sensibilidade variável, ausência histórica de padronização e aplicação frequentemente tardia.

Por fim, os dados apresentados sustentam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar estruturada, com participação ativa da dermatologia no cuidado de pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas. A vigilância dermatológica sistemática pode reduzir o atraso diagnóstico, orientar condutas mais

seguras e contribuir para melhores desfechos. Assim, conhecer o perfil de dermatoses nessa população e estudar ferramentas diagnósticas aplicáveis ao “mundo real” do transplante são passos essenciais para qualificar a assistência, segurança medicamentosa e seguimento a longo prazo.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Há espaço para estudos que estratifiquem a incidência, prevalência e o padrão temporal das dermatoses após transplante de células tronco hematopoéticas dadas as características dos pacientes estudados e os tipos de transplante e doador. Tais estudos podem contribuir para reduzir a heterogeneidade observada na literatura no que tange as dermatoses e características da população.

No eixo diagnóstico, nosso especial ponto de interesse, a padronização operacional do teste de contato em farmacodermias no contexto do transplante de células tronco hematopoéticas é uma necessidade prática. Protocolos mais claros sobre quando testar, quais fármacos priorizar, quais concentrações/veículos utilizar e como interpretar resultados em pacientes imunossuprimidos podem aumentar reprodutibilidade e valor clínico do método. Além disso, estudos que comparem teste de contato, o intradérmico e os testes *in vitro* (quando disponíveis) em algoritmos combinados podem ajudar a construir fluxos diagnósticos mais robustos e seguros, especialmente quando a reexposição é arriscada.

Por fim, podemos considerar uma perspectiva assistencial de elaboração futura de protocolos de vigilância dermatológica em transplantados, com avaliação dermatológica programada durante a internação e seguimento ambulatorial longitudinal. Em síntese, o avanço do campo passa por unir epidemiologia local, padronização diagnóstica e estratégias de cuidado contínuo, para tornar a avaliação dermatológica parte estruturante da linha de cuidado do paciente submetido ao transplante de células tronco hematopoéticas.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: **UTILIZAÇÃO DOS TESTES DE CONTATO PARA CONFIRMAÇÃO ETIOLÓGICA DAS FARMACODERMIAS E PARA A DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS, DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E SÍNDROME DA PEGA NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA: UM ESTUDO PROSPECTIVO.**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a capacidade de testes de contato da pele para diagnosticar qual medicamento está causando alergia na pele. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Você está sendo convidado a participar, pois está apresentando uma alergia na pele possivelmente relacionada ao uso de medicamentos.

Se você aceitar participar da pesquisa, os **procedimentos envolvidos** em sua participação são os listados a seguir. ***1ª visita:*** durante sua internação será realizada uma entrevista inicial sobre o seu histórico de uso de medicamentos, alergias e problemas de saúde, será realizado um exame clínico pelo médico dermatologista e tiradas fotografias da lesão, caso seja necessário. Após, será **coletada uma a duas biópsias de pele,** conforme necessidade e avaliação clínica, se as mesmas já estiverem previstas como necessárias para elucidação do quadro clínico e **coleta de 1 amostra de sangue** para análise de hemograma completo, transaminases, enzimas canaliculares hepáticas, ureia, creatinina, sorologia para HTLV 1 e 2, VDRL, HBsAg, anti-HIV 1 e 2, anti-HCV, anticorpos heterólogos para Epstein Barr vírus IgG e IgM, CMV IgG e IgM no momento da biópsia para que se possa observar possíveis associações durante o momento da biópsia. Haverá acesso aos prontuários dos participantes da pesquisa para coleta dos dados mencionados acima. Há risco pequeno relacionado à quebra de privacidade, que será revertido tão logo seja verificada a causa, configurando prioridade dos pesquisadores seu reparo.

Após 4 a 6 semanas, quando já não houver sinais da alergia na pele, será realizado um teste de contato de pele para verificar qual medicamento utilizado no momento da internação foi causador da alergia. Agendaremos uma consulta no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas para a realização do teste. O exame é feito com fitas adesivas contendo pequenas quantidades dos medicamentos, que são coladas na pele. As fitas ficarão aderidas por 48 horas e não poderão ser retiradas nem molhadas. Ao fim desse período, você deverá comparecer novamente ao CPC para que o médico faça a primeira avaliação do teste da pele. Após 48 horas dessa visita, será realizada uma nova avaliação do teste da pele. Por exemplo: se o teste foi aplicado na segunda-feira, a primeira avaliação será feita na quarta-feira e a

segunda avaliação na sexta-feira. Este exame tem como finalidade identificar se você está alérgico (sensibilizado) ao(s) medicamento(s) e se ele pode estar relacionado a reação alérgica. Nessas avaliações, será verificado se ocorreram reações às diferentes substâncias no local do teste, como inchaço, vermelhidão e pequenas bolhas. O tempo reservado para cada visita será de aproximadamente 30 minutos. Se na segunda avaliação do exame de pele o teste mostrar um resultado indeterminado, será agendada outra visita ao CPC após 30 (trinta) dias para repetir esses procedimentos, caso necessário. Se você se mantiver internado neste período e se houver condições clínicas para aplicação do teste sem prejuízos, ele poderá ocorrer durante a internação desde que haja concordância sua, da equipe de pesquisa e da equipe assistente.

Roteiro das visitas:

- **1ª visita (durante a internação)**: Você será convidado a participar do estudo e poderá refletir sobre a sua participação (inclusive consultando a familiares e amigos). Caso você aceite participar do estudo serão esclarecidas eventuais dúvidas e você será solicitado a assinar o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** que será assinado por você e pelo (a) médico (a) do estudo. Serão realizados registros das informações relacionadas à sua saúde e realização do exame clínico. Após será coletada uma amostra de sangue para análise de hemograma completo, transaminases, enzimas canaliculares hepáticas, ureia, creatinina, sorologia para HTLV 1 e 2, VDRL, HBsAg, anti-HIV 1 e 2, anti-HCV, anticorpos heterólogos para Epstein Barr vírus IgG e IgM, CMV IgG e IgM no momento da biópsia para que se possa observar possíveis associações E uma a duas biópsias de pele e se não houver contraindicação é agendada realização do teste de contato.
- **2ª visita (4-6 semanas após a internação)**: Se não houver contraindicação será realizada aplicação do teste de contato, conforme explicado acima.
- **3ª visita (dois dias após a visita 2)**: Primeira avaliação do teste, com retirada do material adesivado e fornecida informações e esclarecimentos ao paciente.
- **4ª visita (dois dias após a visita 3)**: Segunda avaliação do teste, sendo fornecidos os resultados finais. Os pacientes serão explicados sobre o resultado do teste.

Os **possíveis riscos e/ou desconfortos** decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à dor e hematoma (mancha roxa) no local da coleta de sangue, e os associados ao teste de contato na pele: incômodo local, vermelhidão, inchaço, formação de pequenas bolhas, e alergia ao adesivo no local do teste. Raramente pode ocorrer uma nova reação alérgica, que será prontamente tratada.

Tais sintomas são transitórios e, se necessário, serão tratados. Caso apresente algum sintoma ou efeito adverso você deve informar os (as) médicos (as) do estudo, podendo inclusive fazer contato telefônico com os pesquisadores para tirar dúvidas e avaliação de necessidade de tratamento. Os números telefônicos do Serviço de Dermatologia e Comitê de Ética em Pesquisa estão localizados ao final desse termo. Há risco pequeno relacionado à quebra de privacidade, que será revertido tão logo seja verificada a causa, configurando prioridade dos pesquisadores seu reparo.

Os possíveis benefícios associados a essa pesquisa é que se possa identificar o medicamento que causou a reação alérgica. No entanto, é possível que não seja possível a identificação do medicamento causador da alergia. Caso a equipe de pesquisadores julgue necessário, após término do projeto de pesquisa será disponibilizado acompanhamento e tratamento dermatológico. Além disso, a pesquisa contribuirá para o aumento do conhecimento sobre alergias de pele e esses exames poderão ser utilizados de forma rotineira no futuro para identificar o medicamento causador da alergia no momento que a mesma surge.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você receberá ou poderá vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, você será ressarcido por despesas decorrentes de sua participação no estudo (despesas de transporte), cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Renan Rangel Bonamigo ou com o pesquisador Guilherme Ladwig Tejada através dos telefones abaixo.

Contato:

Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Zona ambulatorial 13

Telefones: (51) 33598570 ou (51) 3359-8571

E-mail para contato: gladwigt@gmail.com

CEP-HCPA: Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5o andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

Caso ocorram intercorrências fora desses horários, você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisadores Prof Renan Rangel Bonamigo e Dr Guilherme Ladwig Tejada através dos telefones abaixo:

(51) 9 9656-6334 (51) 33598570 ou (51) 3359-8571 (Zona 13 - Serviço de Dermatologia HCPA)

Esse Termo é assinado em **duas** vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

_____

Nome do participante da pesquisa

_____

Assinatura

_____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

_____

Assinatura

Local e Data: _____

10.2 ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS

Título do Projeto: **UTILIZAÇÃO DOS TESTES DE CONTATO PARA CONFIRMAÇÃO ETIOLÓGICA DAS FARMACODERMIAS E PARA A DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS, DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E SÍNDROME DA PEGA NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA: UM ESTUDO PROSPECTIVO.**

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a capacidade de testes de contato da pele para diagnosticar qual medicamento está causando alergia na pele. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Seu filho/filha está sendo convidado a participar, pois está apresentando uma alergia na pele possivelmente relacionada ao uso de medicamentos.

Se você aceitar que ele/ela participe da pesquisa, os **procedimentos envolvidos** em sua participação são os listados a seguir. ***1ª visita:*** durante sua internação será realizada uma entrevista inicial sobre o seu histórico de uso de medicamentos, alergias e problemas de saúde, será realizado um exame clínico pelo médico dermatologista e tiradas fotografias da lesão, caso seja necessário. Após, será **coletada uma a duas biópsias de pele,** conforme necessidade e avaliação clínica, se as mesmas já estiverem previstas como necessárias para elucidação do quadro clínico e **coleta de 1 amostra de sangue** para análise de hemograma completo, transaminases, enzimas canaliculares hepáticas, ureia, creatinina, sorologia para HTLV 1 e 2, VDRL, HBsAg, anti-HIV 1 e 2, anti-HCV, anticorpos heterólogos para Epstein Barr vírus IgG e IgM, CMV IgG e IgM no momento da biópsia para que se possa observar possíveis associações durante o momento da biópsia. Haverá acesso aos prontuários dos participantes da pesquisa para coleta dos dados mencionados acima.

Após 4 a 6 semanas, quando já não houver sinais da alergia na pele, será realizado um teste de contato de pele para verificar qual medicamento utilizado no momento da internação foi causador da alergia. Agendaremos uma consulta no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital de Clínicas para a realização do teste. O exame é feito com fitas adesivas contendo pequenas quantidades dos medicamentos, que são coladas na pele. As fitas ficarão aderidas por 48 horas e não poderão ser retiradas nem molhadas. Ao fim desse período, você deverá comparecer novamente ao CPC para que o médico faça a primeira avaliação do teste da pele. Após 48 horas dessa visita, será realizada uma nova avaliação do teste da pele. Por exemplo: se o teste foi aplicado na segunda-feira, a primeira avaliação será feita na quarta-feira e a segunda avaliação na sexta-feira. Este exame tem como finalidade identificar se você está alérgico (sensibilizado) ao(s) medicamento(s) e se ele pode estar relacionado a reação alérgica. Nessas avaliações, será verificado se ocorreram reações às diferentes substâncias no local do teste, como inchaço, vermelhidão e pequenas bolhas. O tempo reservado para cada visita será de aproximadamente 30 minutos. Se na segunda avaliação do exame de pele o teste mostrar um resultado indeterminado, será agendada outra visita ao CPC após 30

(trinta) dias para repetir esses procedimentos, caso necessário. Se seu filho/filha se mantiver internado neste período e se houver condições clínicas para aplicação do teste sem prejuízos, ele poderá ocorrer durante a internação desde que haja concordância sua e de seu filho/filha, da equipe de pesquisa e da equipe assistente.

Roteiro das visitas:

- **1ª visita (durante a internação)**: Você será convidado a participar do estudo e poderá refletir sobre a sua participação (inclusive consultando a familiares e amigos). Caso você aceite participar do estudo serão esclarecidas eventuais dúvidas e você será solicitado a assinar o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** que será assinado por você e pelo (a) médico (a) do estudo. Serão realizados registros das informações relacionadas à sua saúde e realização do exame clínico. Após será coletada uma amostra de sangue para análise de hemograma completo, transaminases, enzimas canaliculares hepáticas, ureia, creatinina, sorologia para HTLV 1 e 2, VDRL, HBsAg, anti-HIV 1 e 2, anti-HCV, anticorpos heterólogos para Epstein Barr vírus IgG e IgM, CMV IgG e IgM no momento da biópsia para que se possa observar possíveis associações E uma a duas biópsias de pele e se não houver contraindicação é agendada realização do teste de contato.
- **2ª visita (4-6 semanas após a internação)**: Se não houver contraindicação será realizada aplicação do teste de contato, conforme explicado acima.
- **3ª visita (dois dias após a visita 2)**: Primeira avaliação do teste, com retirada do material adesivado e fornecida informações e esclarecimentos ao paciente.
- **4ª visita (dois dias após a visita 3)**: Segunda avaliação do teste, sendo fornecidos os resultados finais. Os pacientes serão explicados sobre o resultado do teste.

Os **possíveis riscos e/ou desconfortos** decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à dor e hematoma (mancha roxa) no local da coleta de sangue, e os associados ao teste de contato na pele: incômodo local, vermelhidão, inchaço, formação de pequenas bolhas, e alergia ao adesivo no local do teste. Raramente pode ocorrer uma nova reação alérgica, que será prontamente tratada. Tais sintomas são transitórios e, se necessário, serão tratados. Caso apresente algum sintoma ou efeito adverso você deve informar os (as) médicos (as) do estudo, podendo inclusive fazer contato telefônico com os pesquisadores para tirar dúvidas e avaliação de necessidade de tratamento. Os números telefônicos do Serviço de Dermatologia e Comitê de Ética em Pesquisa estão localizados ao final desse termo. Há risco pequeno relacionado à quebra de privacidade, que será revertido tão logo seja verificada a causa, configurando prioridade dos pesquisadores seu reparo.

Os possíveis benefícios associados a essa pesquisa é que se possa identificar o medicamento que causou a reação alérgica. No entanto, é possível que não seja possível a identificação do medicamento causador da alergia. Caso a equipe de pesquisadores julgue necessário, após término do projeto de pesquisa será disponibilizado acompanhamento e tratamento dermatológico. Além disso, a pesquisa contribuirá para o aumento do

conhecimento sobre alergias de pele e esses exames poderão ser utilizados de forma rotineira no futuro para identificar o medicamento causador da alergia no momento que a mesma surge.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você ou seu filho/filha decidam não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que ele/ela receberá ou poderá vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, haverá ressarcimento por despesas decorrentes de participação no estudo (despesas de transporte), cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de participação na pesquisa, seu filho/filha receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome e de seu filho/filha não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Renan Rangel Bonamigo ou com o pesquisador Guilherme Ladwig Tejada através dos telefones abaixo.

Contato:

Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Zona ambulatorial 13

Telefones: (51) 33598570 ou (51) 3359-8571

E-mail para contato: gladwigt@gmail.com

CEP-HCPA: Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5o andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

Caso ocorram intercorrências fora desses horários, você poderá entrar em contato com o pesquisador Guilherme Ladwig Tejada através do telefone abaixo
(51) 9 9656-6334

Esse Termo é assinado em **duas** vias, sendo uma para o participante se possível, o responsável e outra para os pesquisadores.

_____

Nome do participante da pesquisa

_____

Assinatura

_____

Nome do responsável legal pelo participante e RG ou CPF do mesmo

_____

Assinatura

_____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

_____

Assinatura

Local e Data: _____

10.3 ANEXO 3 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **UTILIZAÇÃO DOS TESTES DE CONTATO PARA CONFIRMAÇÃO ETIOLÓGICA DAS FARMACODERMIAS E PARA A DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS, DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E SÍNDROME DA PEGA NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA: UM ESTUDO PROSPECTIVO.**

Seus responsáveis (papai e mamãe) concordaram que você participe desta pesquisa sobre causas de alergia e receberam um papel explicando e autorizando. A pesquisa será feita aqui no ambulatório ou no hospital, onde você já consulta e com os mesmos médicos (as) que você conhece. Os testes de contato não têm nenhum custo para você nem para os seus responsáveis.

Os testes de alergia são necessários para sabermos qual a medicamento você é alérgico, para você poder melhorar da pele. Estes testes se fazem com **3** fitas adesivas colocados nas suas costas, parecido com um curativo com furinhos onde haverá pequenas quantidades de pomada ou líquido para testar aqueles remédios suspeitos de irritar a sua pele. Para isso, o adesivo ficará 2 dias (você não deve tentar tirar). Você poderá fazer suas atividades e brincar normalmente. Cuidado para não molhar os adesivos até voltar depois para retirada destes. Um pouco de água do chuveiro não tem problema. Isso será combinado também com seus responsáveis. Depois, não precisa colocar nada na pele. Só virá para olharmos e dar o resultado do teste.

Este teste na pele é bem simples. Não machuca, não dói, mas pode dar um pouco de coceira ou vermelhidão onde será colocado o adesivo. Mas há muitas coisas boas que podem acontecer fazendo este teste, como descobrir e evitar o que faz a sua doença aparecer e indicar cremes ou remédios melhores para cuidar da sua pele.

Caso aconteça alguma coisa ou você precise falar com a gente, pode pedir aos seus responsáveis para ligarem para os nossos telefones abaixo.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa. Não falaremos a outras pessoas o que você nos disser na consulta. Vamos explicar os resultados do teste para você e seus responsáveis.

Quando terminarmos a pesquisa apresentaremos os resultados apenas em publicações científicas, revistas e livros que poderão ajudar você e as outras crianças desse estudo, mas não aparecerá seu nome e nem de seus responsáveis.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, mas mesmo assim pode fazer o teste no hospital. Ninguém ficará bravo e não terá nenhum problema se desistir.

Os pesquisadores abaixo tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis:

Dr. Renan Rangel Bonamigo (e-mail: rrbonamigo@hcpa.edu.br - telefone: 51 33598571), Dr. Guilherme Ladwig Tejada (telefone: 51 996566334).

CEP-HCPA: Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5o andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo (dedão para cima) ou não concordo (dedão para baixo) em participar da pesquisa.



Nome da criança/adolescente: _____

Assinatura da criança/adolescente: _____

Nome do responsável: _____

RG: _____

Assinatura do responsável: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, _____/_____/_____.

10.4 ANEXO 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA COLETA DE DADOS RETROSPECTIVOS

Título do Projeto: PERFIL DAS DERMATOSES EM TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA E O USO DOS TESTES DE CONTATO EM EXANTEMAS PARA DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS E DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

CAAE: 76543423.0.0000.5327

Pesquisadores responsáveis: Guilherme Ladwig Tejada e Renan Rangel Bonamigo
Instituição: Hospital de Clínicas de Porto Alegre Contato: (51) 99656-6334

1. Esclarecimento ao participante

Você está sendo convidado(a) a autorizar o uso de informações clínicas e demográficas obtidas do seu prontuário médico, de forma anônima, para fins de pesquisa científica.

Este estudo tem como um dos objetivos investigar a frequência das variáveis abaixo listadas – que serão extraídas de seu prontuário. Pontos positivos em participar: conhecer quais são as doenças de pele mais comuns nos transplantados pode ajudar a preparar melhora a equipe para tratar esses pacientes. Outro benefício é que esses dados podem contribuir para o desenvolvimento de protocolos clínicos e políticas publicas que melhorem a saúde destes pacientes. A pesquisa busca aprimorar o diagnóstico e o manejo dermatológico desses pacientes, contribuindo para a melhoria da assistência médica e do conhecimento científico. Pontos negativos: risco de quebra de sigilo da sua identificação, se se sentir desconfortável em compartilhar seus dados ou não quiser que os acessemos, não o faremos.

Serão coletadas exclusivamente informações já registradas em prontuário, **com anonimização dos dados (serão sigilosos e não identificáveis)**, abrangendo as seguintes variáveis:

- Idade (anos)
- Sexo
- Número de internações
- Etnia / cor da pele
- Tipo de transplante
- Relação com o doador: aparentado, HLA idêntico, haploidêntico, não aparentado
- Diagnóstico hematológico de base: leucemias agudas, leucemias crônicas, SMD, linfomas ou outros (ex.: aplasias)
- Tempo de doença até o transplante (em meses)
- Comorbidades (presença e principais diagnósticos)
- Data do transplante
- Intervalo (em dias) entre o transplante e o aparecimento da dermatose

- Presença de dermatose antes do transplante (Sim/Não)
- Medicações em uso e número total de medicamentos
- Escolaridade
- Data da internação
- Solicitação de consultoria dermatológica (Sim/Não)
- Número de dias de internação até o chamado dermatológico

Os dados serão analisados de maneira agrupada e anonimizada, sem qualquer possibilidade de identificação individual.
Sua participação é voluntária, e você pode recusar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo em seu atendimento médico ou vínculo institucional. A pesquisa não implica riscos adicionais e poderá trazer benefícios indiretos ao aprimorar o conhecimento e as práticas médicas voltadas aos pacientes transplantados.

2. Consentimento

Após ter sido devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre os objetivos, métodos e implicações deste estudo, declaro estar ciente e livre de qualquer coação. Marque sua opção abaixo:

☐ **ACEITO** participar e autorizo o uso dos meus dados anonimizados de prontuário para esta pesquisa.
☐ **NÃO ACEITO** participar nem autorizo o uso dos meus dados.

3. Forma de contato com o pesquisador

(O contato foi realizado por:) ☐ Telefone ☐ Pessoalmente ☐ E-mail ☐ Outro: ___

Se possível, pode mandar email confirmando a participação para gtejada@hcpa.edu.br com o texto escrito abaixo:

"Aceito participar da pesquisa cujo Título do Projeto é 'PERFIL DAS DERMATOSES EM TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA E O USO DOS TESTES DE CONTATO EM EXANTEMAS PARA DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS E DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO', aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número CAAE: 76543423.0.0000.5327 nas condições que me foram explicadas no termo de consentimento do ANEXO 2B do projeto. Não fiquei com dúvidas em relação ao projeto. Sei dos benefícios e riscos em relação a minha participação e que posso a qualquer tempo retirar meu consentimento."

4. Assinaturas

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Renan Rangel Bonamigo ou com o pesquisador Guilherme Ladwig Tejada através dos telefones abaixo.

Contato:

Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Zona ambulatorial 13

Telefones: (51) 33598570 ou (51) 3359-8571

E-mail para contato: gtejada@hcpa.edu.br

CEP-HCPA: Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5o andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h, telefone (51) 33596246, e-mail cep@hcpa.edu.br.

Caso ocorram intercorrências fora desses horários, você poderá entrar em contato com o pesquisador Guilherme Ladwig Tejada através do telefone abaixo
(51) 9 9656-6334

Esse Termo é assinado em **duas** vias, sendo uma para o participante se possível, o responsável e outra para os pesquisadores.

_____

Nome do participante da pesquisa

_____

Assinatura

_____

Nome do responsável legal pelo participante e RG ou CPF do mesmo

_____

Assinatura

_____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

_____

Assinatura

Local e Data: _____

10.5 ANEXO 5 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO CLÍNICO

Nome do paciente:

_____

Nome do responsável:

_____

Prontuário:_____ Telefone: (___) _____

Profissão / ocupação: _____

Nome do avaliador: _____

Data do preenchimento: ___/___/_____

Anamnese

Data de nascimento: ___/___/_____

1. Idade (anos completos): ____ anos
2. Etnia: (1) branca (2) negra (3) parda (4) amarela (5) (outra)_____ .
3. Tipo de Farmacodermia: (1) Exantema (2) DRESS (3) SJS/NET (4) Eritema Pigmentar Fixo (5) Outro:____
4. Acometimento sistêmico: (0) Ausência de acometimento sistêmico (1) Eosinofilia (2) Alteração de função hepática (TGO ou TGO >2 vezes o limite superior da normalidade) (3) Alteração de função renal (4) Febre (5) Linfonodomegalia
5. Número de medicamentos em uso atualmente: _____
6. Possíveis fármacos implicados:
   (1)_____

   (2)_____

   (3)_____

8. Dias do início de cada medicamento até o início da reação
   8.1.1: (0) Desconhecido (1) 0-5 dias (2) 5-7 dias (3) 7-10 dias (4) >10 dias
   8.1.2: (0) Desconhecido (1) 0-5 dias (2) 5-7 dias (3) 7-10 dias (4) >10 dias
   8.1.3: (0) Desconhecido (1) 0-5 dias (2) 5-7 dias (3) 7-10 dias (4) >10 dias

9. Uso prévio de alguma das medicações suspeitas
   9.1.1: (0) Não (1) Sim
   9.1.2: (0) Não (1) Sim
   9.1.3: (0) Não (1) Sim

10. História prévia de alergia a medicamentos : (1) sim (2) não
11. História familiar (parente de primeiro grau) de alergia a medicamentos : (1) sim (2) não
12. História pessoal de dermatite atópica, asma ou rinite: (1) sim (2) não
13. História familiar (parente de 1o grau)de dermatite atópica, asma ou rinite: (1) sim (2) não
14. Tabagismo atual: (1) sim (2) não
15. Tabagismo passado: (1) sim (2) não
16. Etilismo atual: (1) sim (2) não
17. Etilismo passado: (1) sim (2) não
18. Comorbidades associadas:

[ ] 1. Hipertensão	[ ] 5. Doença pulmonar obstrutiva crônica
[ ] 2. Diabete melito	[ ] 6. Neoplasias malignas
[ ] 3. Dislipidemia	[ ] 7. Doença renal crônica
[ ] 4. Cardiopatia isquêmica	[ ] 8. Outros

19. Valores de hemograma.

20. Função renal (Ur, Cr)

21. Função hepática (TGO, TGP, FA, GGT, BT+fr)

22. Sorologias para CMV, EBV, SÍFILIS, HIV, HEPATITE B e C.

23. Distribuição das lesões inicialmente e no momento da biópsia.

Inicial (mencionado)



No momento da biópsia



Questões 24 a 27. Se paciente suspeita de DECHa/SP:

24. Classificação: ( ) Aguda ( ) aguda-tardia ( ) crônica ( ) síndrome de sobreposição ( ) não se aplica - pular para questão 28.

25. Graduação histopatológica: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4

26. Classificação de risco: ( ) Padrão ( ) Alto

27. Estágio ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3

28. Achados histopatológicos descritos se confirmado farmacodermia:

_____
_____
_____
_____

Solicitação/AP nº _____

29. Foi realizada biópsia **exclusivamente** para a pesquisa? ( )SIM ( )NÃO

30. Foi realizada coleta de sangue **exclusivamente** para a pesquisa? ( )SIM ( )NÃO

31. Dia pós transplante em que foi coletada a biópsia: _____

Naranjo

Critérios para a definição da relação causal	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	2	-1	0
A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando a droga é readministrada?	2	-1	0
Existem causas alternativas(outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	1	0
A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0

Algoritmo de Naranjo e colaboradores (NARANJO *et al.*, 1981).

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e colaboradores.

Medicamentos Utilizados

Fármaco	Excipientes	Concentração	Vaselina/Aquosa	

Leitura dos testes

DATA:

Teste de contato	**48h**	**96h**
1. Medicamento 1: _____		
2. Medicamento 2: _____		
3. Medicamento 3: _____		

Teste de contato	**48h**	**96h**
1. Excipiente 1: _____		
2. Excipiente 2: _____		
3. Excipiente 3: _____		
1. Excipiente 6: _____		
2. Excipiente 7: _____		
3. Excipiente 8: _____		

10.6 ANEXO 6 - TERMO DE LIBERAÇÃO DO DIREITO DE IMAGEM

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PROJETO DE PESQUISA: **UTILIZAÇÃO DOS TESTES DE CONTATO PARA CONFIRMAÇÃO ETIOLÓGICA DAS FARMACODERMIAS E PARA A DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS, DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E SÍNDROME DA PEGA NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA: UM ESTUDO PROSPECTIVO.**

TERMO DE CONSENTIMENTO E AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM

Declaro que consenti na filmagem e/ou no registro fotográfico de minhas lesões ou de procedimento ao qual serei submetido por meu médico ou por um profissional aprovado pelo mesmo.

Entendo que a filmagem e o material fotográfico poderão ser utilizados como parte de arquivo médico do meu caso, contribuindo para seu registro, comparações futuras e auxílio no diagnóstico. Neste sentido, meu médico ou sua equipe poderão utilizar estes registros futuramente para ilustração, pesquisa médica e/ou ensinamentos que beneficiarão a outras pessoas.

Nesse sentido, meu médico tem meu consentimento para utilizar ou permitir o uso de meus registros de imagem para propósitos científicos julgados apropriados, incluindo qualquer ou todas as seguintes situações:

1. Publicação em artigos médico ou livro texto;

2. Como parte de exibição científica;

3. Para ilustrar palestras médicas dadas a alunos de Medicina ou a outros grupos profissionais;

4. Para ilustrar palestras médicas dadas ao público;

5. Para ilustrar artigos da imprensa leiga sobre assuntos médicos.

Entendo que não serei identificado pelo nome durante as apresentações e outras publicações da minha filmagem e fotografias e que meu anonimato será preservado da melhor forma possível. Declaro ter total capacidade de assinar este consentimento e a autorização. Declaro também que li este documento e compreendi totalmente seu conteúdo.

_____	_____
Nome do (a) paciente	Assinatura do (a) paciente
_____	_____
Nome do (a) médico (a) do estudo	Assinatura do (a) pesquisador

Local e Data: _____, ____/____/_____

10.7 ANEXO 7 - TERMO DE LIBERAÇÃO DO DIREITO DE IMAGEM PARA MENORES DE 18 ANOS

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PROJETO DE PESQUISA: **UTILIZAÇÃO DOS TESTES DE CONTATO PARA CONFIRMAÇÃO ETIOLÓGICA DAS FARMACODERMIAS E PARA A DIFERENCIAÇÃO DIAGNÓSTICA ENTRE FARMACODERMIAS, DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO E SÍNDROME DA PEGA NOS PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA: UM ESTUDO PROSPECTIVO.**

TERMO DE CONSENTIMENTO E AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM

Eu, _____, declaro que consenti na filmagem e/ou no registro fotográfico das lesões de meu filho/filha, _____, ou de procedimento ao qual serei submetido por meu médico ou por um profissional aprovado pelo mesmo.

Entendo que a filmagem e o material fotográfico poderão ser utilizados como parte de arquivo médico do meu caso, contribuindo para seu registro, comparações futuras e auxílio no diagnóstico. Neste sentido, o médico pesquisador ou sua equipe poderão utilizar estes registros futuramente para ilustração, pesquisa médica e/ou ensinamentos que beneficiarão a outras pessoas.

Nesse sentido, o médico pesquisador tem meu consentimento para utilizar ou permitir o uso dos registros de imagem do meu filho/filha para propósitos científicos julgados apropriados, incluindo qualquer ou todas as seguintes situações:

1. Publicação em artigos médico ou livro texto;

2. Como parte de exibição científica;

3. Para ilustrar palestras médicas dadas a alunos de Medicina ou a outros grupos profissionais;

4. Para ilustrar palestras médicas dadas ao público;

5. Para ilustrar artigos da imprensa leiga sobre assuntos médicos.

Entendo que meu filho/filha não será identificado por nome durante as apresentações e outras publicações da filmagem e fotografias e que seu/sua anonimato será preservado da melhor forma possível. Declaro também que li este documento e compreendi totalmente seu conteúdo.

_____

Nome do participante da pesquisa

_____

Assinatura

_____

Nome do responsável legal pelo participante

_____

RG ou CPF do responsável

_____

Assinatura

_____

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

_____

Assinatura

Local e Data: _____

10.8 ANEXO 8 – FICHA DE AVALIAÇÃO: MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Prontuário _____

1. Identificação e Dados Demográficos
Idade (em anos): _____
Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino
Etnia/Cor da pele: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Preta ☐ Indígena
Nível socioeconômico/escolaridade:
☐ Analfabeto ☐ Fundamental ☐ Médio ☐ Superior

2. Dados Clínicos e do Transplante
Tipo de transplante: ☐ Autólogo ☐ Alogênico
Doador aparentado: ☐ Sim ☐ Não
HLA idêntico: ☐ Sim ☐ Não
Haploidêntico: ☐ Sim ☐ Não
Doador não aparentado: ☐ Sim ☐ Não
Diagnóstico hematológico principal:
☐ Leucemia aguda ☐ Leucemia crônica ☐ SMD ☐ Linfoma ☐ Outro (especifique):
_____
Tempo de doença até o transplante (em meses): _____
Data do transplante: ____/____/_____

3. Internações e Comorbidades
Número total de internações no período estudado: _____
Outras comorbidades: ☐ Sim ☐ Não
Se sim, descreva: _____
Comorbidades principais: _____
Data da internação do transplante: _____/_____/_____
Solicitação de consultoria dermatológica: ☐ Sim ☐ Não
Dias de internação até o chamado dermatológico: _____

4. Manifestações Dermatológicas
Dermatose antes do transplante: ☐ Sim ☐ Não
Distância (em dias) da dermatose em relação ao transplante: _____
Diagnóstico dermatológico principal: _____
Outras dermatoses associadas: _____

5. Uso de Medicações
Medicações em uso na internação do transplante: _____
Número de medicamentos em uso: _____

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

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	53, 54
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	53, 54
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	55
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	55
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	55, 56
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	55, 56
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	55, 56
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	NA
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	55, 56
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	55, 56
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	55, 56
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	55, 56
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	55, 56
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	55, 56
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	55, 56
		(*c*) Explain how missing data were addressed	55, 56
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	NA
		(*e*) Describe any sensitivity analyses	

Continued on next page

Results			**Page**
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	57-62
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	57-62
		(c) Consider use of a flow diagram	NA
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	57-62
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	57-62
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	57-62
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time	57-62
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	NA
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures	57-62
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	57-62
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized	57-62
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	57-62
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	61
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	63-67
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	63-67
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	63-67
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	63-67
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	67

NA: Not Applicable

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

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