

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MELINA XAVIER CANZIANI
PATRÍCIA MÓL PIMENTA

ERITEMA PIGMENTAR FIXO: UM RELATO DE CASO

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MELINA XAVIER CANZIANI
PATRÍCIA MÓL PIMENTA

ERITEMA PIGMENTAR FIXO: UM RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Dr. Bruno Eduardo Nunes

DUQUE DE CAXIAS

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

C235e Canziani, Melina Xavier.

Eritema pigmentar fixo: um relato de caso / Melina Xavier Canziani, Patrícia Mól Pimenta. – Duque de Caxias, 2021.

31 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2021.

“Orientador: Prof. Bruno Eduardo Nunes”.

Referências: f. 28-29.

1. Medicina. 2. Dermatologia. 3. Eritema pigmentar. 4. Farmacodermia. I. Pimenta, Patrícia Mól. II. Nunes, Bruno Eduardo. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MELINA XAVIER CANZIANI
PATRÍCIA MÓL PIMENTA

ERITEMA PIGMENTAR FIXO UM RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a Deus e
as nossas famílias, que nos dão força e coragem
para atingir todos os nossos objetivos.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter nos dado sabedoria e força para superar as dificuldades.

Ao nosso orientador Bruno Eduardo Nunes por todo o suporte no pouco tempo que lhe coube,
pelas suas correções e incentivos.

Aos nossos pais, familiares e amigos por todo o apoio, amor e incentivo incondicionais.

E a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da nossa formação,
nosso muito obrigada.

EPÍGRAFE

Ainda que eu fale as línguas dos homens e dos anjos, se não tiver amor, serei como o sino que ressoa ou como o prato que retine. Ainda que eu tenha o dom de profecia, saiba todos os mistérios e todo o conhecimento e tenha uma fé capaz de mover montanhas, se não tiver amor, nada serei.

O amor nunca perece; mas as profecias desaparecerão, as línguas cessarão, o conhecimento passará. Pois em parte conhecemos e em parte profetizamos; quando, porém, vier o que é perfeito, o que é imperfeito desaparecerá.

Assim, permanecem agora estes três: a fé, a esperança e o amor.

O maior deles, porém, é o amor.

RESUMO

Introdução: O Eritema Pigmentar Fixo é uma reação adversa a drogas, caracterizado por uma lesão cutânea eritemato-pigmentada com recidivas no mesmo local caso ocorra novo uso do fármaco envolvido, deixando uma hiperpigmentação pós inflamatória. **Objetivo:** Relatar um caso de uma farmacodermia não tão conhecida em sua forma generalizada após o uso de Noripurum® endovenoso, fazendo uma revisão literária sobre o tema. **Métodos:** Este estudo de caso utiliza metodologia qualitativa e descritiva, tendo como amostra uma paciente com Eritema Pigmentar Fixo, sendo realizada coleta de dados por meio de anamnese, exame físico, diagnóstico e tratamento, durante seu acompanhamento na Policlínica e Centro de Estética Duque de Caxias. **Conclusão:** Há uma dificuldade no estabelecimento do diagnóstico específico nestes casos, podendo estar relacionada ao desconhecimento clínico por médicos não generalistas e ao vasto número de fármacos potencialmente agressores usados rotineiramente.

Palavras-chave: Eritema, Erupção por Droga, hiperpigmentação, incontinência pigmentar.

ABSTRACT

Introduction: Fixed Drug Eruption is an adverse drug reaction, characterized by an erythematous-pigmented skin lesion with relapses in the same location in the event of a new use of the drug involved leaving a post-inflammatory hyperpigmentation. **Objective:** Report a case of a drug reaction not so well known in its generalized form after the use of intravenous Noripurum®, doing a literary review on the subject. **Methods:** This study case, uses a qualitative and descriptive methodology, with a sample of a patient with Fixed Drug Eruption as a sample, data collection was carried out through anamnesis, physical examination, diagnosis and treatment, during her follow-up in Policlínica e Centro de Estética Duque de Caxias. **Conclusion:** There is a difficulty in establishing the specific diagnosis in these cases, which may be related to clinical unknowledge by non-general practitioners and the vast number of potentially aggressive drugs routinely used.

Keywords: Erythema; Drug Eruption; Hyperpigmentation; Pigmentary Incontinence.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AAS	Ácido Acetil Salicílico
AINÉ	Anti-inflamatório não esteroide
EM	Eritema Multiforme
EPF	Eritema Pigmentar Fixo
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LESB	Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso
LP	Líquen Plano
NET	Necrólise Epidérmica Tóxica
OMS	Organização Mundial da Saúde
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SSJ	Síndrome de Steven Johnson

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Erupções de drogas fixas (A) normalmente se resolvem com hiperpigmentação pós-inflamatória (B).....	14
Figura 2 - Placa oval vermelha e brilhante na coxa	14
Figura 3 - Células T CD8 + intraepidérmicas em erupção por droga fixa (EPF).	15
Figura 4 - Múltiplas placas violáceas redondas estão presentes na pele. Uma bolha central está presente em uma lesão.....	16
Figura 5 - Presença de lesões iniciais anteriores à consulta. Máculas eritemato-violáceas extensas após a formação de bolhas, em região de face, membros superiores e tórax anterior.....	19
Figuras 6 – A e B. Máculas hipercrômicas de cor violácea, com bordas regulares presentes em região de face. Foto realizada durante a consulta.....	20
Figura 7 - Máculas eritemato-acastanhadas, com bordas regulares e discreta descamação central tendendo a resolução.....	20
Figura 8 - Mácula residual pós inflamatória, numular, com bordas regulares em região de antebraço, sugestiva de EPF.....	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3 OBJETIVOS	17
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	18
5 RELATO DE CASO	19
6 DISCUSSÃO	22
7 CONCLUSÃO.....	26
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
9 ANEXOS	29
ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECID	29
ANEXO 2 TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS..	30

1 INTRODUÇÃO

As reações adversas as drogas ou farmacodermias podem ser definidas como “toda consequência não terapêutica do uso de uma droga à exceção de abuso, envenenamento, e falência terapêutica”, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Dentre elas, 85 a 90% são dose dependentes e previsíveis, constituindo um resultado inevitável das inúmeras drogas e terapêuticas medicamentosas usadas atualmente. A forma mais frequente é o acometimento cutâneo, que acarreta dano estrutural ou funcional da pele, anexos cutâneos e mucosas, afetando cerca de 2% da população mundial. ^(1,2,3)

Elas podem ser classificadas de acordo com as reações de hipersensibilidade provocadas por anticorpos e células T ou por reações não imunes, em uma minoria dos casos. A história familiar ou individual de alergia, determinadas doenças como as imunodeficiências, podem aumentar o risco de desenvolver em 10 a 15 vezes. As drogas que com maiores chances de causar as lesões cutâneas são os beta-lactâmicos, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico (AAS), os anti-inflamatórios não hormonais, anticonvulsivantes, betabloqueadores e os contraceptivos orais. ^(1,3,4)

Dentre as farmacodermias, o eritema pigmentar fixo representa 2 a 3% das reações cutâneas que ocorrem nos pacientes em uso de alguma medicação. Caracteriza-se pelo aparecimento de uma única ou pequenas lesões agrupadas, eritematosas ou violáceas, ovaladas ou circulares, que podem evoluir com a formação de bolhas. Elas aparecem 30 minutos a 8 horas após a administração da droga e podem durar por dias ou até semanas. A reexposição ao medicamento, faz com que as lesões reaparecem no mesmo local ou levar ao surgimento em outras regiões. ^(1,2,3,4)

As regiões mais acometidas são as periorificiais da face, genitais, região acral e os membros superiores e inferiores. O prurido, dor e a queimação estão comumente associadas, e em geral há ausência de sinais sistêmicos. O diagnóstico é feito através da história clínica e da morfologia das lesões, e para excluir diagnósticos diferenciais a biopsia da lesão e o teste de provocação podem ser realizados. O tratamento é feito com a retirada da droga causal, além de medicações sintomáticas para alívio do prurido, como os anti-histamínicos e o uso de despigmentantes tópicos. ^(1,2,3)

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A maioria dos fármacos é capaz de originar uma farmacodermia, calcula-se que 5 a 15% dos pacientes que já fizeram algum tratamento medicamentoso apresentaram reações cutâneas que podem ser descritas como: exantemas, urticárias, fotossensibilidade, discromias, pigmentações, entre outras. Essas manifestações se apresentam com padrões clínicos diversificados que mimetizam, por exemplo, síndromes vasculíticas e doenças autoimunes. Além disso, podem indicar fatores de risco relacionados a droga, esquema terapêutico e ao paciente como, comorbidades, faixa etária e sexo, sendo mais prevalentes em idosos e mulheres. (1,2,3,15)

Alguns medicamentos possuem maior probabilidade de causar reações adversas como antibióticos (principalmente as penicilinas e outros Beta-lactâmicos) e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). As reações causadas por eles podem ser classificadas como imunológicas, que inclui as de hipersensibilidade e as reações cruzadas, que ocorrem quando fármacos distintos compartilham do mesmo radical. Já os mecanismos não imunológicos envolvidos são o efeito colateral ou secundário, alterações metabólicas, exacerbação de doenças já existentes, superdosagem, fotossensibilidade, idiosincrasia e a intolerância. (1,2,3,4,5)

O eritema pigmentar fixo é um tipo diferente de reação adversa cutânea, pois tem como característica se repetir nos mesmos locais após a reexposição ao medicamento causador. Em geral, se manifesta como uma única ou pequenos grupos de placas eritematosas ou hiperpigmentadas, de coloração acastanhada ou violácea, que deixa uma hiperpigmentação pós-inflamatória após a retirada da droga (figura 1). Além da forma clássica, eventualmente pode apresentar apenas o eritema (figura 2), lesão urticada, hipermelanose periorbital, e em variantes mais graves e raras erupções bolhosas podendo ser generalizadas. (1,2,4,8)

Figura 1 - Erupções de drogas fixas (A) normalmente se resolvem com hiperpigmentação pós-inflamatória (B).



Fonte: DermAtlas ¹

Figura 2 - Placa oval vermelha e brilhante na coxa.



Fonte: VisualDx ²

Ocorre igualmente em homens e mulheres e em todas as faixas etárias. Em pacientes pediátricos, o eritema pigmentar fixo corresponde 5 a 22% dos casos. Sua presença depende da disponibilidade da droga e taxas de consumo, que variam ao longo do tempo e de acordo com as localidades. Os medicamentos mais associados são antibióticos como as penicilinas, tetraciclina e quinolonas, AINEs como o ácido acetilsalicílico (AAS), Ibuprofeno, Nimesulida e o Paracetamol, barbitúricos, antimaláricos e os anticonvulsivos. Casos mais raros incluem a levocetirizina, alimentos e aditivos alimentares. ^(1, 2, 4, 5)

Seu mecanismo imunológico não é totalmente conhecido, mas sabe-se que a lesão epidérmica localizada característica é mediada pela ação das células T CD8+ intraepidérmicas.

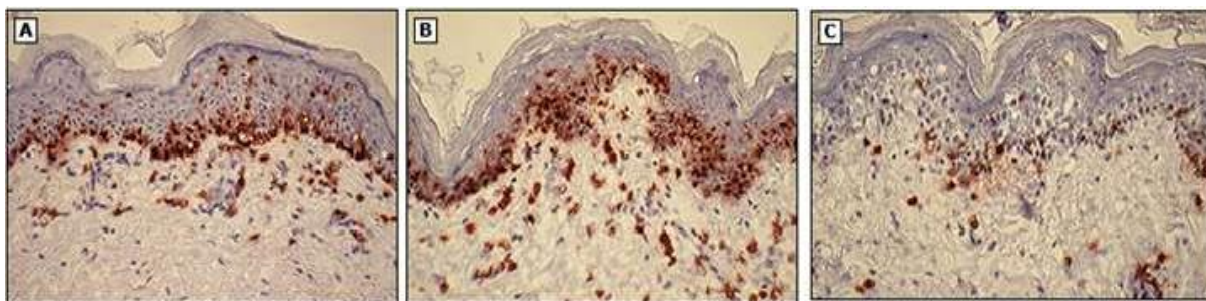
¹ Direitos autorais © Chris Ha, MD, DermAtlas; <http://www.dermatlas.org>. (https://www.uptodate.com/contents/fixed-drug-eruption?search=fixed%20drug%20eruption&topicRef=89268&source=see_link)

² Reproduzido com permissão de: www.visualdx.com. Direitos autorais VisualDx. Todos os direitos reservados. Graphic 127360 Version 1.0 (https://www.uptodate.com/contents/fixed-drug-eruption?search=fixed%20drug%20eruption&topicRef=89268&source=see_link)

Neste caso, essas células possuem um fenótipo de memória efetora e são encontradas em grande quantidade ao longo da junção dermoepidérmica, além de persistirem em latência mesmo após a resolução clínica. Quando há uma nova exposição ao fármaco causador, essas células são ativadas e liberam substâncias capazes de desencadear a reação no mesmo local, como o interferon gama e os grânulos citotóxicos (granzina B e as perforinas).^(1, 2, 4, 5)

Grande parte das células ativadas é removida por apoptose, mas uma pequena quantidade de células T CD8 + não é acometida, persistindo no local da lesão como uma população de células T de memória (Figura 3).⁽⁴⁾

Figura 3 - Células T CD8 + intraepidérmicas em erupção por droga fixa (EPF)



Fonte: Fonte: VisualDx²

As imagens acima (figura3) representam a Ativação in situ de células T CD8 + intraepidérmicas após desafio clínico com o fármaco causador (coloração por imunoperoxidase). Numerosas células T CD8 + intraepidérmicas são vistas ao longo da camada basal na lesão FDE em repouso antes do desafio. Três horas após o desafio, a maioria das células T CD8 + são distribuídas na metade inferior da epiderme. Em 24 horas, a densidade das células T CD8 + diminui porque algumas sofrem apoptose no local de extenso dano epidérmico. Respectivamente: (A) Antes. (B) 3 horas. (C) 24 horas.

Na histopatologia, há uma reação do tecido liquenóide com incontinência pigmentar, que corresponde ao acúmulo de melanina na derme superior devido a ruptura da camada basal e macrófagos dérmicos. Alterações como a degeneração hidrópica dos queratinócitos basais, queratinócitos necróticos únicos (células disqueratóticas) nas camadas superiores da epiderme e um infiltrado inflamatório dérmico predominantemente composto de linfócitos, também podem estar presentes no estudo da lesão.^(4, 5, 6)

Algumas variantes clínicas raras do eritema pigmentar podem ser encontradas, como a erupção bolhosa fixa generalizada, caracterizada por máculas ou placas eritematosas-acastanhadas que podem apresentar bolhas flácidas, além de sintomas sistêmicos (Figura 4).

Neste caso, é necessário excluir outros diagnósticos como a SSJ e NET, pois estas possuem maior mortalidade entre os pacientes. ^(1, 4, 5)

Figura 4 - Múltiplas placas violáceas redondas estão presentes na pele.
Uma bolha central está presente em uma lesão.



Fonte: Logical Images, 2012 ⁽⁴⁾

O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na morfologia e na história do paciente. A investigação é feita através da presença de lesões únicas, anulares ou ovaladas hiperpigmentadas, que surgem após a ingestão de uma droga, horas ou dias antes. Além disso, o reaparecimento da lesão após a administração do mesmo medicamento ou classes relacionadas, podem confirmá-lo.

Em casos de suspeita de uma reação adversa grave ou uma apresentação clínica incomum, pode ser feita a biópsia da lesão. Ademais, para a identificação da medicação causadora, testes de provocação e de contato podem ser realizados com a devida precaução, porém não são utilizados rotineiramente. ^(4, 5, 8)

O tratamento do eritema pigmentar fixo se baseia na retirada da medicação agressora, orientação quanto a substituição por outro medicamento afim de evitá-lo. Em casos sintomáticos, corticosteroides tópicos de média a alta potência e anti-histamínicos sistêmicos, como a difenidramina e hidroxizina, podem ser utilizados. Essa reação cutânea possui um excelente prognóstico, o quadro clínico tende a se resolver alguns dias após a retirada da medicação, mas a hiperpigmentação residual pode permanecer por um longo período. ^(1, 4, 12)

3 OBJETIVOS

GERAL

Descrever um relato de caso de Eritema pigmentar fixo exuberante.

ESPECÍFICOS

- Correlacionar o relato de caso com uma revisão não sistemática da literatura sobre o assunto;
- Identificar os fatores de risco de uma farmacodermia pouco conhecida que causa grandes impactos no prognóstico do paciente;
- Descrever as dificuldades para o diagnóstico precoce da doença;
- Excluir os diagnósticos diferenciais;
- Abordar uma conduta a ser tomada por um médico generalista.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Através do relato de caso o sobre eritema pigmentar fixo será realizado uma revisão não sistemática da literatura sobre o tema, através de pesquisa nos seguintes sites: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine, Anais da dermatologia, livros textos Azulay Dermatologia e Tratados de Dermatologia Belda, utilizando os descritores “Eritema Pigmentar Fixo”, “Farmacodermias”, “*Skin reactions to drugs*”, “*Fixed drug eruption*”. Sendo selecionados os artigos com tempo de publicação igual ou inferior a quinze anos, flexibilidade de textos integrais publicados em idiomas inglês e português (último acesso em 29 de maio de 2021).

Durante a pesquisa, novas fontes foram incluídas devido à escassez de referências bibliográficas atuais sobre o assunto, principalmente as nacionais. Referências mais recentes foram encontrados no *UptoDate* e usados como a principal bibliografia na realização dessa revisão. De forma a aprofundar o estudo do mecanismo fisiopatológico, o livro texto do Sampaio e Rivitti foi acrescentado, juntamente como uma nova revisão literária dos livros Belda e Azulay.

O caso clínico foi obtido pelo setor de dermatologia da Policlínica e Centro de Estética Duque de Caxias, por meio de consultas, com descrição do processo patológico e exames clínicos e laboratoriais, com posterior acompanhamento e tratamento da doença. A paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) e liberou o uso das imagens e depoimento através do Termo de Autorização (Anexo 2)

5 RELATO DE CASO

Paciente, gênero feminino, natural de Duque de Caxias, 33 anos, raça negra, procurou o ambulatório de dermatologia da Policlínica de Duque de Caxias relatando o aparecimento de manchas hipercrômicas após o uso de uma medicação. As lesões eram extensas e não havia melhora da hiperpigmentação, o que levou a paciente a procurar o atendimento.

Durante a consulta, a paciente relatou estar em tratamento para Lúpus Eritematoso Sistêmico com diagnóstico desde os 9 anos de idade. Devido esse quadro, apresentou uma nefrite lúpica culminando em um acometimento renal importante. Por isso, necessitou de hemodiálise e tratamento para anemia com eritropoetina e o Noripurum® endovenoso. Após a administração do Noripurum®, notou o surgimento de lesões eritematosas e pruriginosas que se espalharam e tornaram-se violáceas a medida em que repetia a administração do medicamento, em regiões de face, tórax e membros superiores.

Mencionou também que buscou atendimento com médico generalista, mas não houve um diagnóstico definitivo. Devido ao reconhecimento tardio, as lesões evoluíram com bolhas, dor e ardência nos locais acometidos (Figura 5).

Figura 5 - Presença de lesões iniciais anteriores à consulta. Máculas eritemato-violáceas extensas pós formação de bolhas, em região de face, membros superiores e tórax anterior.



Fonte: Fotografia cedida pela paciente.

O primeiro tratamento realizado foi a prescrição de Metilprednisolona 40 mg, uma (1) vez ao dia por 03 dias, depois foi reduzido para 20 mg por mais 05 dias, logo após o término do tratamento oral foi prescrito Mometasona creme, orientada a passar nas lesões com hiperemia e prurido, Uma (1) vez ao dia por 10 dias. Além disso, a paciente possui uma história de atopia, com alergia medicamentosa a AINE's, Sulfametoxazol-Trimetoprim e a Morfina.

Ao exame físico, foram encontradas máculas hiperocrômicas ovaladas, com coloração eritemato-violácea com bordas regulares, em toda a extensão da face, no tórax anterior e em membros superiores e inferiores, algumas em estágio cicatricial (Figura 6A e B e 7) e lesão numular característica na região do antebraço (Figura 8). Não havia queixas de dor ou parestesia no local das lesões, além de ausência de queixas sistêmicas. Ao final da consulta foi realizada biópsia da lesão cujo laudo histopatológico confirmou o eritema pigmentar fixo.

Figuras 6 – A e B. Máculas hiperocrômicas de cor violácea, com bordas regulares presentes em região de face.



Fonte: Fotografia realizada durante a consulta.

Figura 7 - Máculas eritemato-acastanhadas, com bordas regulares e pequena atrofia central.



Fonte: Fotografia realizada durante a consulta.

Figura 8 - Mácula residual pós inflamatória, numular, com bordas regulares em região de antebraço, sugestiva de EPF.



Fonte: Fotografia realizada durante a consulta.

A paciente foi orientada caso não fosse possível a suspensão do Noripurum® endovenoso, a possibilidade da troca por outra medicação feita em conjunto com o seu nefrologista, como a suplementação oral de ferro e alimentação. Quanto ao tratamento das lesões, foi prescrito o uso da hidroquinona tópica e o ácido glicólico gel de limpeza, à noite, 3 vezes na semana por 6 meses, a fim de diminuir a pigmentação local. Além do uso de filtro solar com fator de proteção 70 diariamente, reaplicando a cada 2 horas.

6 DISCUSSÃO

As reações adversas a drogas têm se tornado cada vez mais comuns devido ao uso indiscriminado das medicações e pelo aumento do arsenal terapêutico farmacológico. Além disso, elas podem ter morfologias variadas e acometer locais diferentes, assumindo aspectos clínicos que podem ser confundidos com outras doenças cutâneas e até mesmo sistêmicas, dificultando o diagnóstico para o médico não especialista. ⁽²⁰⁾

A lesão do Eritema Pigmentar Fixo (EPF) é característica, devido a recorrência no mesmo local quando a droga causadora é administrada novamente. Porém, a maioria dos médicos não especialistas desconhece tal dano, dificultando o diagnóstico e a retirada do medicamento precocemente. A medida em que o há o atraso no diagnóstico, as lesões podem se alastrar, adquirindo formas extensas e em locais incomuns, como no caso relatado. É de extrema importância o reconhecimento da lesão inicial, para que o prognóstico seja favorável e não traga prejuízos importantes ao paciente, tanto funcionais quanto estéticos. ^(1, 2, 4 e 10)

Os fatores de risco não são bem conhecidos, porém, sabe-se que se enquadra no grupo das reações de hipersensibilidade. Estas têm como principal fator de risco o método de administração da droga, sendo a apresentação tópica a mais passível de sensibilização, a forma parenteral também tem importante papel nessas reações, porém é menos relatada. Como foi o caso do Noripurum® endovenoso, droga causadora do quadro de EPF apresentado pelo paciente. ^(1, 4, 12)

A paciente apresentava um histórico de atopia importante, com uma alergia respiratória e aos medicamentos: AINE's, Sulfametoxazol-Trimetoprim e a morfina. Segundo estudos, o sexo feminino tem maior risco de apresentar essas reações adversas, por conta dos índices mais altos de reações imunomediadas e posteriores. A história prévia de atopia e reações alérgicas a medicamentos, representa um risco maior de reações adicionais, com o mesmo medicamento ou aqueles de composição semelhante. As medicações prescritas nesses casos devem ser mais bem orientadas evitando aquelas com maior potencial alergênico e quando possível, optar por drogas de classes distintas.

Em estudos clínicos a reação adversa mais comum relacionada ao uso do Noripurum® endovenoso foi a mudança passageira do paladar. As reações de hipersensibilidade são as reações adversas graves mais importantes, que podem ocorrer em 0,25% dos pacientes que fazem uso dessa medicação. O acometimento cutâneo e subcutâneo encontrados na bula incluem o prurido e erupções cutâneas no local da infusão. Casos relacionados a administração

do Noripurum® endovenoso e ao EPF não foram encontrados na literatura, se faz necessário mais estudos. ⁽¹²⁾

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os excipientes presentes nas formulações farmacêuticas, não possuem ação farmacológica ou toxicológica, porém as reações adversas causados por eles existem e são relatados. Desde 2009, a Anvisa estabeleceu que as bulas exponham a concentração de cada medicamento ou ativo, mas em relação aos excipientes, é exigida apenas composição qualitativa. Desse modo, as indústrias farmacêuticas não são obrigadas a discriminar as quantidades de aditivos nas formulações, o que dificulta a sua associação com reações alérgicas. ^(12,13,15)

Muitos excipientes são utilizados em medicamentos que possuem a venda livre para uso adulto e pediátrico. Dessa forma, o risco de desenvolvimento de um efeito adverso fica ainda mais grave. Os conservantes utilizados juntamente ao Noripurum® endovenoso são de difícil acesso e podem diferir entre os fabricantes farmacêuticos, demonstrando mais uma dificuldade para o diagnóstico dessa farmacodermia no caso apresentado. ^(12,13,15)

A terapêutica proposta para a paciente foi o uso do corticoide oral por um período curto de 3 dias, devido ao processo inflamatório agudizado pela reexposição ao Noripurum. O acometimento renal apresentado por ela não impediu a sua utilização por conta da paciente já se encontrar em hemodiálise, com isso foi prescrito a Metilprednisolona oral 3 dias, complementada com a Mometasona creme apenas nas lesões que apresentavam eritema, por mais 10 dias. Após o tratamento com os corticoides foi iniciado o uso dos ácidos clareadores, como a hidroquinona e o ácido glicólico. Nos casos de EPF, a mancha se desenvolve devido ao depósito de melanossomas na derme, a hidroquinona é capaz de inibir a síntese e degradar a melanina, consequentemente diminuindo a hiperpigmentação. Já o ácido glicólico é um alfa-hidroxiácido capaz de promover a renovação celular, auxiliando nesse processo. Além do uso de hidratantes corporais para recompor a barreira cutânea, a fim de proteger contra agressões externas, processos irritativos e de desidratação.

A hidroxicloroquina é um medicamento usado em casos lesões que apresentam fotossensibilidade, como ocorre no Lúpus cutâneo. No entanto, como as lesões não estavam relacionadas a nenhuma atividade lúpica e os danos não acometiam somente as regiões fotoexpostas, optou-se por não utilizar esse medicamento como coadjuvante ao tratamento.

A princípio, a paciente apresentou a lesão clássica do EPF o que facilitaria o diagnóstico se reconhecida precocemente. Entretanto, essas lesões podem ser confundidas com outras afecções cutâneas, como é o caso do eritema multiforme (EM). Nele, as lesões são classificadas

como em alvo, pois possuem três componentes básicos: uma área central escura que pode apresentar-se em bolhas, uma zona inflamatória eritematosa rodeada por um anel pálido de edema e um halo eritematoso. (2, 4, 5, 13)

O EM é mais comumente induzido por infecção, sendo o vírus herpes simplex o precipitador mais frequente. Além disso, as lesões em sua maioria são acompanhadas por erosões ou bolhas que envolve principalmente as mucosas oral, genital ou ocular. Sua apresentação costuma ser difusa e há simetria entre os danos, além de raramente ser induzido por drogas. Todos esses fatores facilitam a exclusão deste diagnóstico diferencial. (4,12, 13)

Outro diagnóstico que pode dificultar o reconhecimento dessa patologia é o Líquen Plano (LP). Ele difere do caso relatado por desenvolver pápulas violáceas achatadas na pele que cursam com prurido intenso e raramente são assintomáticas. Ademais, as lesões tendem a se confluir formando placas descamativas, deixando uma hiperpigmentação pós inflamatória a longo prazo. O LP acomete principalmente as membranas mucosas, em especial a mucosa oral, e quando inspecionadas cuidadosamente, finas linhas brancas podem ser visíveis em sua superfície, denominadas “estrias de Wickham”. Estes aspectos não são encontrados no EPF.

(1, 2, 3, 17)

Além disso, o LP apresenta uma predisposição genética, associação com infecção pelo vírus da hepatite C em alguns casos, e uma de suas variantes pode cursar com a presença de bolhas. Entretanto, no Líquen plano bolhoso o desenvolvimento de vesículas ou bolhas se dá nos locais das lesões de LP existentes. As pernas são um local comum de desenvolvimento desse agravo, dessemelhante ao caso relatado. Todos esses aspectos são fundamentais para a exclusão deste diagnóstico quando comparado ao EPF e nos casos em que há incerteza, uma biópsia de pele é útil para excluí-lo. (1, 3, 17, 18)

Um aspecto determinante na escolha do caso foi o fato de ser uma forma incomum e generalizada, com lesões extensas, presença de vesículas e bolhas à medida em que a droga era administrada novamente. Por isso, outras doenças com acometimento cutâneo extenso devem ser levadas em consideração, como é o caso da reação liquenoide. Caracterizada por uma erupção simétrica de pápulas eritematosas ou violáceas achatadas que podem evoluir para bolhas, se assemelhando ao líquen plano no tronco e nas extremidades. As lesões se acentuam em áreas foto expostas, o que não ocorre nos casos de EPF. (4, 5, 6, 17, 18, 19)

Ademais, o intervalo de tempo entre a administração do medicamento agressor e o aparecimento das lesões varia entre semanas e um ano ou mais nas reações liquenoides, diferente do EPF em que o acometimento se dá em horas após o uso da medicação. O prurido

é frequente, pode acometer a mucosa oral e costuma afetar principalmente idosos, fatos que não são observados no caso. A lista de medicações passíveis inclui os antibióticos e antipsicóticos; e a biópsia se faz necessária na maioria dos casos para a exclusão desse diagnóstico. ^(17, 18, 19)

A forma generalizada do EPF também pode mimetizar a Síndrome de Steven Johnson (SSJ) e Necrose Epidérmica Tóxica (NET). No entanto, SSJ e NET apresentam lesões com bordas menos definidas, com tendência a coalescer. Além disso, as membranas mucosas, por exemplo, oral e conjuntival estão envolvidas em mais de 90% dos casos; e os pacientes apresentam sintomas sistêmicos que levam a complicações e sequelas, além de rápida progressão. As características histológicas no estágio inicial de SSJ e NET são semelhantes às de EPF; entretanto, à medida em que há progressão da doença, a necrose epidérmica e o descolamento da pele acima da membrana basal, se tornam evidentes, capacitando tal diferenciação. ^(1, 2, 4, 5, 8, 16)

O diagnóstico de nefrite lúpica apresentado pela paciente, traz a possibilidade de o lúpus ter sido a causa do acometimento cutâneo, pois nesses casos há uma predisposição por fatores genéticos e autoimunes. No entanto, a paciente não apresentava os autoanticorpos específico da forma cutânea, como o Anti-Ro. Dentre as manifestações cutâneas com a presença de bolhas que se assemelham ao caso, encontra-se o Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso (LESB) um subtipo raro, com erupção cutânea vesico-bolhosa, pruriginosas em sua maioria, que além do acometimento cutâneo, manifesta-se em mucosas, principalmente a oral, o que não se relaciona aos casos de EPF. ^(1, 2, 3, 18)

As lesões vesico-bolhosas do LESB apresentam características clínicas e imunopatologias distintas do EPF, pois podem sofrer despigmentação durante o processo de cicatrização, se assemelhando ao vitiligo. Além disso, a histopatologia é necessária, pois a imunofluorescência é capaz de mostrar os autoanticorpos na zona da membrana basal caracterizando a doença, já o EPF apresenta uma incontinência pigmentar e um infiltrado inflamatório perivascular. ⁽²⁰⁾

Diante de disso, cabe ao profissional da saúde o reconhecimento de uma alergia a medicamentos e suas formas variadas. Além de uma anamnese e exame físico completos, o paciente deve ser instruído sobre como evitar o medicamento responsável, além de fornecer uma lista de seus nomes genéricos e comerciais, bem como dos medicamentos com possível reação cruzada. Devido ao grande arsenal farmacológico disponível, é necessário limitar a exposição desnecessária, principalmente aos antibióticos, além de exames complementares quando indicados, para o direcionamento adequado do tratamento. ⁽¹⁵⁾

7 CONCLUSÃO

O tipo clínico citado no caso difere dos outros relatos encontrados na literatura, pois trata-se de uma forma generalizada causada por um medicamento incomum. Provavelmente deve-se ao fato de um subdiagnóstico em pacientes que procuram as emergências e estratégia de saúde da família. Diante disso, a necessidade de novos estudos e pesquisas sobre o assunto se faz necessária, com o objetivo de capacitar o agente de saúde para o reconhecimento e tratamento precoce, evitando repercussões mais graves.

O trabalho conclui que os diversos diagnósticos diferenciais e os fatores de risco para o EPF, devem ser mais bem elucidados e esclarecidos à população médica. Além disso, para pacientes com tendência à reação adversa a drogas, novos medicamentos devem ser evitados, quando não for possível iniciá-los em menores doses. Esforços para limitar a exposição desnecessária a medicamentos, principalmente os antibióticos, devem ser feitos por todos os profissionais da área da saúde.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belda Jr. W, Chiacchio ND, Criado PR. Tratado de Dermatologia, Cap. 32, v.1, 3 Ed., 2018.
2. Azulay, RD, Azulay, L. Dermatologia, 7. ed. São Paulo: Guanabara-Koogan, 2017.
- 3 Rivitti, E. Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.
- 4 Shionara, T., Mockenhaupt, M., Corona, R. Fixed drug eruption to nimesulide: an exuberant presentation confirmed by patch testing. *An Bras Dermatol.*; v.93, n.3, p.:470-2. 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/fixed-drug-eruption?source=mostViewed_widget
- 5 Marques LP, Villarinho ALCF, Melo MGM, Torre MGS. Erupção de droga fixa para nimesulida: uma apresentação exuberante confirmada por teste de remendo. *A. Bras. Dermatol, dermatol.* [Internet]. Junho; v.93, n. 3, p.470-472. 2018 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000300470&lng=en.
- 6 Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Testes de correção em erupções de drogas fixas – uma revisão de 20 anos. *Contato Dermatite*, v. 65, n. 4, p. 195-201, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01946.x>
- 7 Kumaran S. Sandhu k, Saikia UM, Handa S. Nimesulide induziu erupção de drogas fixas da mucosa labial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* January-February v. 70 Issue 1. 2004 Disponível em: [IJDVL_Jan_04.pmd](http://www.uptodate.com/contents/fixed-drug-eruption?source=mostViewed_widget) (utoronto.ca)
- 8 Zaraa I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, Ben Osman A. Graves erupções cutâneas adversas: características epidemiológicas e clínicas. *Int J Dermatol.* 2011 Jul;50(7):877-80.2011. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04785.x.21699528.
- 9 Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. *Allergy*; 69: 420–437. 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/all.12350>
- 10 Vashi N, Kundu R, Stratman E, Corona R, Acquired hyperpigmentation disorders. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/acquired-hyperpigmentation-disorders?search=fixed%20drug%20eruption&source=search_result&selectedTitle=8~111&usage_type=default&display_rank=8#H4151224644
- 11 Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, Bula Noripurum, 2020. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351522801200918/>
- 12 Wetter DA, Callen J, Ofori, AO. Erythema multiforme: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/erythema-multiforme-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=erythema%20multiforme&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

13 Araújo ACF, Borin MF. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. Brasília Med; v.49, n.4, p.:267-278, 2012. Disponível em: <https://rbm.org.br/how-to-cite/125/pt-BR>

14 Pichler W, Adkinson NF, Feldweg AM, An approach to the patient with drug allergy. UpToDate, 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/an-approach-to-the-patient-with-drug-allergy?topicRef=15760&source=related_link

15 Whitney AH, Adkinson NF, Levy ML, Mockenhaupt M, Corona R, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis, UpToDate, 2019. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=stevens%20johnson%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1

16 Rodrigues RR, Pinheiro JC, Silva GG, Barboza CAG, Leite RB, Líquen plano oral com manifestações cutâneas: relato de caso com ênfase nos critérios de diagnóstico odontológico, 2019. Disponível em: <https://www.jbpml.org.br/detalhes/1610/liquen-plano-oral-com-manifestacoes-cutaneas--relato-de-caso-com-ênfase-nos-criterios-de-diagnostico-odontologico>

17 Goldstein BG, Goldstein AO, Moslow E, Dellavalle RP, Callen J, Ofori AO, Liquen plano, 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lichen-planus?search=lichen%20planus&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H16

18 Almeida GH, Flora GS, Machado LA, Leite AS, Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: relato de caso, Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v32, n.1, pp.20-23, set – nov, 2020. Disponível em https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200907_163957.pdf

19 Ziermer M, Mockenhaupt M, Corona R, Lichenoid drug eruption (drug-induced lichen planus), 2020. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/lichenoid-drug-eruption-drug-induced-lichen-planus?search=Bullous%20lichen%20planus&topicRef=5662&source=see_link

20 Freire EAM; Souto LM; Ciconelli RM. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol, v. 51, n. 1, p. 70-80, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/t63ms4GYbdqg5fY3TG3PLTz/?lang=pt>

9 ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Escola de Ciências
da Saúde



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado (a) para participar do projeto de pesquisa para fins de Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **ERITEMA PIGMENTAR FIXO: RELATO DE CASO**. Sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

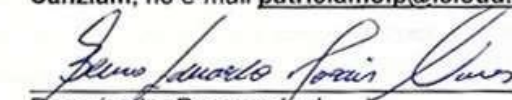
O objetivo deste estudo será o de discutir as características de sua doença em meio científico, em função das particularidades de apresentação de sua doença, metodologia de diagnóstico e tratamento utilizado.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar a utilização de dados clínicos, laboratoriais, imagens fotográficas e lâminas histológicas de seu caso clínico que se encontram em sua ficha de prontuário no ambulatório da Policlínica PDC Saúde de Duque de Caxias para finalidades científicas (apresentação de trabalhos ou publicação do caso em revista científica como "Relato de caso"), visando ampliar o conhecimento na área.

Não haverá riscos ou benefícios relacionados com sua participação.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

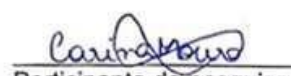
Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis as pesquisadoras e alunas **Bruno Eduardo Moraes Nunes, Patrícia Mól Pimenta e Melina Xavier Canziani**, no e-mail patriciamolp@icloud.com ou no telefone (32) 98413-8192.


Pesquisador Responsável

Dr. Bruno Eduardo M. Nunes
Médico Dermatologista
CRM 52850411-7 RQE 22462

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Rio de Janeiro, 03 de junho de 2021.


Participante da pesquisa

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E DEPOIMENTO

Escola de Ciências
da Saúde

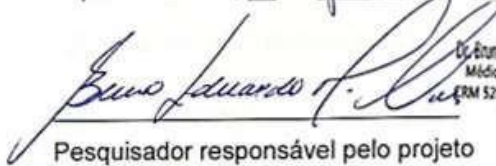


TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS

Eu Carina Vieira de S. Moura, CPF 305.536.557-55 RG _____, depois de conhecer e entender os objetivos, procedimentos metodológicos, riscos e benefícios da pesquisa, bem como de estar ciente da necessidade do uso de minha imagem e/ou depoimento, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), AUTORIZO, através do presente termo, as pesquisadoras e alunas **Patrícia Mól Pimenta e Melina Xavier Canziani**, e o pesquisador responsável orientador **Bruno Eduardo Moraes Nunes**, do projeto de pesquisa para fins de Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "**ERITEMA PIGMENTAR FIXO: RELATO DE CASO**" a realizar as fotos que se façam necessárias e/ou a colher meu depoimento sem quaisquer ônus financeiros a nenhuma das partes.

Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos (seus respectivos negativos) e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos pesquisadores da pesquisa, acima especificados, obedecendo ao que está previsto nas Leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente – ECA, Lei N.º 8.069/ 1990), dos idosos (Estatuto do Idoso, Lei N.º 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto N.º 3.298/1999, alterado pelo Decreto N.º 5.296/2004).

Duque de Caxias, 03 de junho de 2021


Dr. Bruno Eduardo M. Nunes
Médico Dermatologista
CRM 5286041-7 RQE 22490
Pesquisador responsável pelo projeto


Participante da Pesquisa