



# Erupção fixa bolhosa generalizada após reexposição à dipirona: relato de caso e revisão da literatura

*Generalized bullous fixed drug eruption after reexposure to dipyrone: a case report and literature review*

Nathalia Mota Gomes Almeida<sup>1</sup>, Maria Inês Perelló Lopes Ferreira<sup>2</sup>, Mara Morelo Rocha Felix<sup>3</sup>

## RESUMO

A erupção fixa à droga (EFD) é uma reação de hipersensibilidade tardia a medicamentos caracterizada por máculas ou pápulas eritematosas, violáceas ou acastanhadas, bem demarcadas, que aparecem após uso de uma medicação, e reaparecem na mesma localização após exposições repetidas. A erupção fixa à droga bolhosa generalizada (EFDBG) é uma variante rara da EFD que foi recentemente incluída pelo RegiSCAR no grupo das farmacodermias graves. Apresenta-se através de lesões cutâneas generalizadas características de EFD, com formação de bolhas, geralmente em pacientes com história prévia de EFD. Os principais medicamentos envolvidos na EFDBG são antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais. O diagnóstico é clínico, entretanto, a biópsia cutânea na fase aguda e o teste de contato após a recuperação do paciente, podem auxiliar a investigação. O tratamento requer geralmente apenas a suspensão do fármaco suspeito e medidas de suporte. Relatamos um caso de EFDBG em adolescente após reexposição à dipirona (metamizol) apesar da história prévia de hipersensibilidade a esta medicação. O objetivo deste relato é alertar sobre a importância do diagnóstico da EFDBG e ressaltar os principais pontos para o diagnóstico diferencial com a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET).

**Descritores:** Erupção por droga, hipersensibilidade a drogas, anti-inflamatórios não esteroides, dipirona.

## ABSTRACT

Fixed drug eruption (FDE) is a delayed drug hypersensitivity reaction characterized by erythematous, violaceous or brownish well-demarcated macules or papules that appear after use of a medication and reappear at the same site after repeated exposures. Generalized bullous fixed drug eruption (GBFDE) is a rare FDE variant that has been recently included by RegiSCAR in the group of severe cutaneous adverse reactions to drugs. GBFDE presents as generalized cutaneous lesions characteristic of FDE, with blistering, usually in patients with a previous history of FDE. The main drugs involved in GBFDE are antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The diagnosis is clinical, but some tests can help the investigation, such as skin biopsy in the acute phase and patch testing after patient recovery. Treatment usually requires suspension of the suspected drug and some supportive measures. We report a case of GBFDE after reexposure to dipyrone (metamizole) in an adolescent with a previous history of hypersensitivity to this drug. The aim of this report is to warn about the importance of diagnosing GBFDE and to highlight the main points for differential diagnosis with Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN).

**Keywords:** Drug eruptions, drug hypersensitivity, nonsteroidal anti-inflammatory agents, dipyrone.

## Introdução

A erupção fixa à droga (EFD) é uma reação de hipersensibilidade tardia a medicamentos de base imunológica caracterizada por máculas ou pápulas

eritematosas, violáceas ou acastanhadas, bem demarcadas, que aparecem após uso de uma medicação, e reaparecem na mesma localização após

1 Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica. Hospital dos Servidores do Estado, Setor de Alergia e Imunologia Pediátrica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 02/06/2020, aceito em: 23/08/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(3):347-53.

exposições repetidas<sup>1</sup>. A resolução espontânea geralmente ocorre após a interrupção da medicação, mas pode deixar uma hiperpigmentação residual<sup>1</sup>. As lesões podem ser únicas ou múltiplas e se evoluírem com bolhas, serão denominadas como erupção fixa à droga bolhosa (EFDB).

A erupção fixa à droga bolhosa generalizada (EFDBG) é uma variante rara da EFD, que ocorre em pacientes com história prévia de EFD<sup>1,2</sup>. Apresenta-se com múltiplas lesões cutâneas com aspecto característico de EFD na sua forma bolhosa, ou por exantema difuso com aparecimento subsequente de bolhas fráctidas<sup>3</sup>. As erupções são separadas por grandes regiões de pele intacta e a maioria dos pacientes apresenta menos de 10% de descolamento cutâneo<sup>4</sup>. Embora não haja consenso quanto a sua extensão, na EFDBG considera-se o envolvimento de pelo menos três dos seguintes sítios anatômicos: cabeça e pescoço (incluindo lábios), tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores e genitália<sup>1,5</sup>.

Devido ao tipo de envolvimento cutâneo, torna-se necessário o diagnóstico diferencial com outras farmacodermias bolhosas, como a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólise epidérmica tóxica (NET). A anamnese e exame físico são fundamentais nessa diferenciação. Entre os principais aspectos que diferenciam na prática clínica as duas condições se destacam o acometimento de mucosas universal, o período de latência mais longo (1 a 3 semanas) e a presença exuberante de sintomas sistêmicos, como febre e mal-estar característicos da SSJ/NET<sup>1,3,5</sup>. Ao contrário, na EFDBG, o período de latência é mais curto (30 minutos a 8 horas) e pode haver na história pregressa episódio(s) de lesões prévias sugestivas de EFD. Ademais, há pobreza de sintomas sistêmicos, o acometimento de mucosas é leve ou ausente e as lesões são bem delimitadas, com áreas de pele saudável de permeio<sup>1</sup>.

A biópsia da lesão na fase aguda é ferramenta auxiliar para o diagnóstico e diferenciação entre SSJ/NET e EFDBG. O estudo histopatológico do fragmento de pele com lesão na EFDBG revela maior infiltrado eosinofílico e melanófagos na derme. A imunohistopatologia evidencia infiltrado lesional rico em linfócitos T reguladores CD4+ FOXP3+ em detrimento de linfócitos citotóxicos CD56+, além de baixos níveis séricos de granulosa em comparação com pacientes com SSJ/NET<sup>1,2,5</sup>. A Tabela 1 apresenta as principais características clínicas e histopatológicas que auxiliam no diagnóstico diferencial entre a EFDBG e a SSJ/NET.

Como em qualquer forma de hipersensibilidade a droga, a premissa é a suspensão imediata da(s) droga(s) suspeita(s). Na EFDBG geralmente há melhora das lesões após 7 a 10 dias da interrupção, e o manejo pode ser feito com sintomáticos para redução do prurido e da dor, além de emolientes. Nos casos com acometimento cutâneo muito extenso, o uso de agentes imunomoduladores como corticosteroides sistêmicos e ciclosporina se mostrou promissor<sup>6,7</sup>. Não há consenso para o melhor tratamento em casos de SSJ/NET. Embora o prognóstico seja melhor na EFDBG, a mortalidade não deve ser subestimada, a depender da idade e da extensão da superfície corporal afetada<sup>1</sup>.

Após a recuperação, a investigação por testes cutâneos pode ser feita. O teste de contato, consentido após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, deve ser preferido, visto que traz um risco menor de reagudização e aparecimento de novas lesões do que o teste intradérmico, o qual deve ser evitado. O teste de contato com a droga suspeita deve ser aplicado nas lesões residuais e pele sã (será o controle), em concentrações não irritativas sugeridas pela literatura. A provocação oral está contraindicada em farmacodermias graves<sup>1</sup>.

O objetivo do relato de caso foi enfatizar a importância do conhecimento das principais características clínicas da EFDBG e facilitar o diagnóstico diferencial com SSJ/NET.

## Descrição do caso

Paciente masculino, 15 anos, procurou emergência com quadro de gastroenterite (vômitos, diarreia e febre). Informou ao médico ser alérgico à dipirona (metamizol), por ter apresentado dois episódios prévios de lesões cutâneas eritematosas após uso de dipirona há 12 e 6 meses, respectivamente. Apesar do seu relato de alergia, foi medicado com escopolamina associada à dipirona por via endovenosa e evoluiu, em menos de 1 hora, com aparecimento de exantema pruriginoso difuso. Foi tratado com prometazina intramuscular e liberado para casa sem medicamentos. Após 48 horas, apresentou piora do quadro cutâneo, com surgimento de múltiplas lesões bolhosas, pouco pruriginosas, indolores, na cabeça incluindo lábios, pescoço, tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores. Fez uso de fexofenadina, sem sucesso. No terceiro dia de evolução, procurou médico generalista que prescreveu betametasona intramuscular e o encaminhou ao alergista. No quinto dia de

evolução, avaliado pelo especialista, encontrava-se em bom estado geral, sem novas lesões e sem sintomas sistêmicos. Havia ainda exantema difuso e inúmeras lesões de coloração avermelhada e/ou violácea, bem demarcadas, a maioria associada a bolhas flácidas (Figura 1) e uma lesão crostosa em lábio superior, sem acometimento de outras mucosas (Figura 2). Foi orientado a utilizar prednisolona 60 mg por 7 dias, evitar o uso de dipirona e derivados pirazolônicos. Solicitada investigação laboratorial que evidenciou leucocitose discreta (12.000 leucócitos), neutrofilia (8.160) e ausência de alterações nas pro-

vas de função hepática e renal. As sorologias para citomegalovírus, Epstein-Barr e herpes vírus foram negativas. Após 15 dias, não apresentava mais lesões bolhosas, apenas áreas de hiperemia residual em punho, região cervical, flancos e nádegas (Figura 3). Um ano após a resolução do quadro, o paciente não apresentava mais lesões residuais. Submetido ao teste de contato com dipirona a 10% e controle negativo à base de vaselina, para confirmação etiológica. O teste foi realizado em dois locais diferentes, um fixado em linha axilar anterior (área que apresentou várias lesões), e outro na região interescapular (área

**Tabela 1**

Diagnóstico diferencial entre EFDBG e SSJ/NET

	EFDBG	SSJ/NET
Tempo de aparecimento após a exposição ao fármaco	30 min-24h	1-3 semanas
História de lesões prévias	Sim (lesões sugestivas de EFD)	Não
Lesões primárias	Máculas ou pápulas eritematosas bem demarcadas, com bolhas	Máculas purpúricas e lesões em alvo atípicas com bolhas por cima
Sintomas constitucionais (febre, calafrios, mal-estar)	Cerca de 11% dos pacientes	50% dos pacientes
Envolvimento mucoso	44-67% dos pacientes	100% dos pacientes
Hiperpigmentação	Marcada/difusa	Pouca ou nenhuma
Pele adjacente	Normal	Afetada
Histopatológico	Queratinócitos apoptóticos esparsos, infiltração eosinofílica/linfocítica proeminente na derme, melanófagos na derme	Aglomerados de queratinócitos apoptóticos, necrose epidérmica extensa, poucos eosinófilos e melanófagos na derme, células granulosinas positivas aumentadas
Granulínsina sérica	Baixos níveis	Altos níveis
Teste de contato	Indicado (realizado sobre o local de hiperpigmentação residual e outro local de controle)	Indicado
Teste de provocação oral	Contraindicado	Contraindicado

EFD = erupção fixa à droga, EFDBG = erupção fixa à droga bolhosa generalizada, SSJ = Síndrome de Stevens-Johnson, NET = necrólise epidérmica tóxica.

Adaptado de Mitre et al.<sup>1</sup>, Patel et al.<sup>2</sup> e Cho et al.<sup>5</sup>



**Figura 1**  
Lesões eritemato-violáceas associadas a bolhas flácidas



**Figura 2**  
Lesões eritemato-violáceas, bem delimitadas entremeadas por áreas de pele sã em linha axilar. Lesão crostosa em lábios

poupada de lesões). Foram realizadas três leituras, após 48 e 72 horas e sete dias, todas com resultados negativos.

### Discussão

As reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM) afetam mais de 7% da população, e a pele é o principal órgão envolvido<sup>8</sup>. As farmacodermias abrangem um amplo espectro de reações, que se diferenciam pela morfologia, tempo de aparecimen-

to, duração, extensão e associação com sintomas sistêmicos<sup>8</sup>. A EFD é uma farmacodermia relativamente comum, caracterizada por hipersensibilidade imunológica do tipo IVc de Gell e Coombs, pela ação citotóxica de células de memória CD8+ droga específicas. Ocupa a segunda posição em frequência, atrás apenas dos exantemas morbiliformes<sup>2</sup>. A EFDBG, um subtipo raro de EFD, pode ocorrer na evolução dos pacientes, decorrente de repetidas exposições, como no caso descrito.

**Figura 3**

Máculas hipercrômicas residuais 15 dias após suspensão do fármaco suspeito e corticoterapia sistêmica

A faixa etária acometida pode variar. Em um estudo, a EFDBG ocorreu principalmente em pacientes idosos (média de idade de 78 anos e variação de 68-84 anos)<sup>4</sup>. Outro trabalho demonstrou que a EFD foi mais prevalente em adultos jovens (21 a 30 anos) e afetou igualmente ambos os sexos<sup>9</sup>. Os medicamentos mais envolvidos na EFD e EFDBG são antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)<sup>2</sup>.

Embora não haja consenso quanto à sua extensão, considera-se o envolvimento de pelo menos três dos seguintes sítios anatômicos: cabeça e pescoço (incluindo lábios), tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores e genitália<sup>1,5</sup>. No caso relatado acima, a reexposição à dipirona (metamizol), para a qual o paciente já tinha história prévia de hipersensibilidade, levou ao surgimento de quadro clínico mais grave com aparecimento de lesões cutâneas avermelhadas, algumas com evolução para bolhas, em lábios, pescoço, tronco anterior e posterior, membros superiores e inferiores.

A EFDBG está classificada dentro do grupo dos exantemas bolhosos e tem a SSJ/NET como seu principal diagnóstico diferencial<sup>8</sup>. No caso relatado, chamam atenção o curto período de latência após a ingestão da dipirona e a história prévia de 2 episódios anteriores de reação a esta droga. Apesar de a EFD ser uma reação de hipersensibilidade imunológica caracteristicamente tardia, o aparecimento das lesões

com menos de 1 hora após a ingestão da dipirona se justifica pela sensibilização prévia e reexposições repetidas à droga culpada. Ressalta-se o acometimento discreto da mucosa labial, a ausência de febre e o bom estado geral do paciente durante a evolução do quadro<sup>1,3,5</sup>. Além do mais, o exame físico com lesões bem delimitadas e a presença de áreas de pele saudável entre elas facilitaram o diagnóstico diferencial com a SSJ/NET<sup>1</sup>. A biópsia cutânea não foi realizada neste paciente.

Exames laboratoriais realizados durante a fase aguda da doença auxiliam no diagnóstico diferencial de reações cutâneas graves. Nos casos de SSJ/NET, poderá haver alteração das transaminases hepáticas e parâmetros renais devido ao seu importante envolvimento sistêmico<sup>8</sup>. No caso relatado o paciente apresentou discreta leucocitose sem desvio para esquerda, possivelmente pelo uso recente de corticoide de depósito ou até mesmo pelo quadro infeccioso gastrointestinal. Sabe-se que a principal causa de erupções cutâneas são infecções, principalmente as virais<sup>8,10</sup>. Esta distinção entre erupção cutânea induzida por droga ou por infecção viral muitas vezes é difícil, por isso é muito importante detalhar a cronologia das lesões, sendo algumas vezes necessária a investigação sorológica dos patógenos mais comumente envolvidos<sup>8</sup>. Além disso, já foi demonstrado que os vírus da família herpesvírus podem ser reativados

durante um quadro de RHM, como se vê na reação a droga com eosinofilia e envolvimento sistêmico (DRESS)<sup>10</sup>. Não há relato deste tipo de envolvimento entre vírus e EFDBG.

O tratamento incluiu neste caso, além da suspensão imediata do fármaco suspeito, sintomáticos e corticoterapia sistêmica para controle do quadro, que remitiu em menos de 15 dias. Entretanto, dependendo da gravidade, poderá haver necessidade de internação em unidade de terapia intensiva ou grandes queimados para que medidas de suporte como reposição hidroeletrólítica e tratamento de infecções secundárias sejam instituídas<sup>11</sup>. Apesar do prognóstico mais favorável, a taxa de mortalidade não deve ser subestimada na EFDBG. Um trabalho europeu comparou a gravidade e mortalidade entre EFDGB e SSJ/NET com percentuais semelhantes de descolamento cutâneo em pacientes idosos. Observou-se mortalidade de 22% e 28%, respectivamente, com necessidade de cuidados semelhantes<sup>4</sup>.

Após 1 ano da remissão, foi realizado teste de contato com 10% de princípio ativo de dipirona em vaselina, para confirmação etiológica. Classicamente, em EFD o teste de contato deve ser aplicado em área de lesão residual e pele sã, e a reação positiva ocorrerá apenas na área de hiperpigmentação residual onde residem as células T CD8+ de memória<sup>2</sup>. Apesar da ausência de lesões hiperpigmentadas residuais, optou-se pela aplicação do teste em área onde conhecidamente havia sido previamente acometida por lesões, com controle em área preservada de lesões. As leituras foram realizadas de acordo com as normas do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) com 48, 72 horas e 7 dias após a aplicação, com resultados negativos<sup>12</sup>. Impossibilitado de comparecer à leitura, o paciente foi questionado e negou o surgimento de qualquer reação local após 96 horas da aplicação do teste. Embora seja desconhecido o tempo após a resolução do quadro no qual o teste se mantém positivo, deve-se preferencialmente aplicar o teste pelo menos quatro semanas após a resolução completa do quadro para diminuir a possibilidade de falso-negativos<sup>2</sup>. Neste caso, o tempo decorrido desde a reação e a ausência de lesões residuais podem ter favorecido o resultado negativo, pois se sabe que a sensibilidade do teste de contato na EFD e EFDBG é maior quando feito nas áreas de lesões residuais, onde estão as células T de memória residentes<sup>2</sup>. Entretanto, além da sensibilidade dos testes de contato com droga para EFD ser baixa, aproximadamente 33%,

o valor preditivo negativo do teste de contato com drogas não permite afastar o fármaco como causa das reações frente à reprodutibilidade das lesões associada à ingestão da dipirona e ao quadro clínico característico<sup>1,13,14</sup>. O paciente e seus responsáveis foram orientados a evitar o uso dos derivados da pirazolona, que compreendem a fenilbutazona, oxi-fembutazona e dipirona/metamizol.

Até o atual momento não há padronização e/ou consenso em relação à dessensibilização ao fármaco culpado nos quadros de RHM não imediatas, podendo ser uma alternativa quando não houver opções terapêuticas, entretanto, está contraindicado em reações cutâneas graves e dos tipos II e III Gell e Coombs por razões éticas<sup>15</sup>.

Finalmente, a abordagem do especialista em alergia a medicamentos deve ser pontuada neste caso, ressaltando a importância da identificação e tratamento de quadros agudos. A orientação de suspensão da droga suspeita e correlatas poderia ter evitado novos episódios da alergia e evolução para a forma generalizada neste paciente. Além disso, o paciente deve ser estimulado a portar documentação por escrito sobre sua alergia de forma a evitar reexposições inadvertidas ao medicamento.

## Referências

1. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):13030/qt25v009gs.
2. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;10.1007/s40257-020-00505-3.
3. Elsner P, Mockenhaupt M. Generalized Bullous Fixed Drug Eruption Following Metamizole (Re-)Exposure: A Medical Error-analytic Case Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(3):376-7.
4. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):726-32.
5. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):539-48.
6. Malviya N, Cyrus N, Vandergriff T, Mauskar M. Generalized bullous fixed drug eruption treated with cyclosporine. *Dermatol Online J*. 2017;23(2):13030/qt5zw8d8vs.
7. Beniwal R, Gupta LK, Khare AK, Mittal A, Mehta S, Balai M. Cyclosporine in Generalized Bullous-Fixed Drug Eruption. *Indian J Dermatol*. 2018;63(5):432-3.
8. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.

9. Tripathy R, Pattnaik KP, Dehury S, Patro S, Mohanty P, Sahoo SS, et al. Cutaneous adverse drug reactions with fixed-dose combinations: special reference to self-medication and preventability. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(4):192-6.
10. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-37.
11. Byrd RC, Mournighan KJ, Baca-Atlas M, Helton MR, Sun NZ, Siegel MB. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine. *JAAD Case Rep.* 2018;4(9):953-5.
12. Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2005;28(3):73-83.
13. Aun MV, Malaman MF, Felix MMR, Menezes UP, Queiroz G, Rodrigues AT, et al. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos – Parte I: testes cutâneos. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(4):390-8.
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-12.
15. Pereira ARF, Aun MV, Kelmann NCP, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Perda da tolerância 5 dias após suspensão de sulfonamida introduzida através de dessensibilização por reação tardia. *einstein (São Paulo).* 2019;18:eRC5002. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020RC5002](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RC5002).

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Nathalia Mota Gomes Almeida  
E-mail: naty\_mga@yahoo.com.br