



# Erupção pigmentar fixa à nimesulida comprovada por teste de contato

*Fixed pigmented erythema from nimesulide proven by patch testing*

Juliana Leocádio Martins<sup>1</sup>, Tânia Maria Gonçalves Gomes<sup>1</sup>, José Luiz Magalhães Rios<sup>1,2</sup>,  
Marilúcia Alves Venda<sup>1</sup>, Kleiser Aparecida Mendes<sup>1</sup>

## RESUMO

A erupção pigmentar fixa (EPF) é uma reação cutânea adversa a drogas relativamente comum, envolvendo cerca de 10% de todas as reações de hipersensibilidade a medicamentos (RHM). Envolve uma reação imunológica não imediata, mediada por células T CD8+ sensibilizadas, relacionada ao mecanismo do tipo IVc na classificação de Gell e Coombs. Um dos grupos mais frequentemente implicados nesse tipo de reação é o dos anti-inflamatórios. Relatamos o caso de um homem que, 24 horas após iniciar tratamento com nimesulida para lombalgia, apresentou um quadro de lesões cutâneas tipo máculas eritemato-violáceas bem delimitadas e disseminadas pelo corpo. A nimesulida é um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE) pertencente à classe das sulfonamidas, que atua como inibidor seletivo da enzima da síntese de prostaglandina, a ciclo-oxigenase, inibindo preferencialmente a COX-2. O diagnóstico foi comprovado pela realização do teste de contato, também conhecido como *patch test*, que traduziu positividade na segunda leitura realizada após 72 horas da sua colocação.

**Descritores:** Erupção por droga, anti-inflamatórios não esteroidais, testes do emplastro, hipersensibilidade a drogas.

## ABSTRACT

Fixed pigmented erythema (FPE) is a relatively common adverse drug reaction, consisting of approximately 10% of all drug hypersensitivity reactions. It involves a non-immediate immune reaction mediated by sensitized CD8+ T cells and related to the type IVc mechanism in the Gell-Coombs classification. One of the groups most frequently involved in this type of reaction is that of anti-inflammatory drugs. We report the case of a man who, 24 hours after starting treatment with nimesulide for low back pain, presented with well-defined cutaneous lesions consisting of erythematous-violaceous macules and spread throughout the body. Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) belonging to the sulfonamide class that acts as a selective inhibitor of the prostaglandin synthesis enzyme, cyclooxygenase (COX), preferentially inhibiting COX-2. The diagnosis was confirmed by a patch test, which translated positively in the second reading performed 72 hours after its placement.

**Keywords:** Drug eruptions, non-steroidal anti-inflammatory drugs, patch testing, drug hypersensitivity.

## Introdução

A erupção pigmentar fixa (EPF) é uma reação cutânea adversa a medicamento relativamente comum, envolvendo cerca de 10% das reações de hipersensibilidade a drogas, ocorrendo em qualquer idade, sendo mais comum em adultos jovens<sup>1,2</sup>.

Relaciona-se a uma resposta alérgica do tipo tardia, mediada por células T citotóxicas CD8+, com reativação das células T residentes de memória na epiderme e derme a cada nova exposição<sup>3,4</sup>. A história clínica e as características marcantes das

1. Hospital Central do Exército, Alergologia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Faculdade de Medicina de Petrópolis, Alergologia e Imunologia - Petrópolis, RJ, Brasil.

lesões (eritemato-violáceas, arredondadas em pele e mucosas, que recorrem no mesmo lugar após a reexposição, deixando uma hiperchromia residual até o seu desaparecimento total, provocadas pelo uso da droga) sugerem o diagnóstico que pode ser identificado e confirmado pelos testes de provocação oral (TPO) e/ou contato com a droga suspeita<sup>5,6</sup>.

A nimesulida é um medicamento muito usado na atualidade para tratamento de diversas patologias por conta do seu efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico, sendo, portanto, um elemento relevante apontado como fator causal suspeito, assim como alguns antibióticos, analgésicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, dentre outros<sup>7,8</sup>.

O TPO é padrão ouro para o diagnóstico da EPF, mas não é isento de risco, como eventualmente acontece, evoluindo para a forma grave com bolhas disseminadas, denominada de erupção pigmentar fixa bolhosa generalizada<sup>9</sup>. O teste de contato com a medicação suspeita é seguro, está indicado nas reações de hipersensibilidade imunológica não imediata e deve ser realizado entre seis semanas e seis meses após a resolução do quadro cutâneo<sup>10-12</sup>.

Somente algumas medicações têm concentrações padronizadas para o teste de contato<sup>13-15</sup>. A preparação extemporânea é uma forma de testar medicações não padronizadas<sup>16</sup>.

O tratamento é principalmente a identificação e suspensão da medicação responsável pelo quadro cutâneo, podendo ser necessário o uso de corticoide tópico ou oral para controle da reação<sup>17</sup>.

## Descrição do caso

Paciente masculino de 55 anos referia que sete dias antes da consulta apresentara lombalgia e procurou atendimento no setor de emergência, tendo sido prescrito Dipirona<sup>®</sup> 1 g (dipirona), Maxsulid<sup>®</sup> 400 mg (nimesulida), Miosan<sup>®</sup> 5 mg (ciclobenzaprina) e Tylex<sup>®</sup> 30 mg (paracetamol + codeína) para alívio da dor. Após vinte quatro horas do início do tratamento, o paciente apresentou lesões cutâneas eritemato-violáceas, arredondadas, que não desapareciam à digitopressão, distribuídas pelos membros inferiores, região palmar e primeiro quirodáctilo esquerdos, lábios (associada a discreto edema) e palato. Estas lesões eram ora pruriginosas ora dolorosas ao exame e evoluíram para máculas acastanhadas.

O paciente retornou ao setor de emergência três dias após o início do quadro cutâneo, onde foi medi-

cado com corticoide e prometazina injetáveis com melhora parcial do prurido e da dor, porém com a persistência das lesões. Foi, então, encaminhado ao Serviço de Alergia para avaliação e acompanhamento.

Na primeira consulta, relata reação semelhante, nos mesmos locais, cerca de dois meses antes, após uso de ibuprofeno e outras medicações que não recordava os nomes para um tratamento dentário. Nessa ocasião, suspendeu a medicação assim que a reação cutânea se iniciou e as lesões evoluíram para uma hiperchromia residual. Relata, ainda, ter usado Dorflex<sup>®</sup> (dipirona + orfenadrina + cafeína) no intervalo entre as crises, sem quaisquer intercorrências.

No momento da consulta, o paciente apresentava-se em bom estado geral, sem quaisquer outras alterações que não as máculas eritemato-violáceas distribuídas nos membros inferiores, mão esquerda e palato e outras acastanhadas nos pés (Figura 1).

Devido à hipótese diagnóstica de erupção pigmentar fixa, o paciente foi orientado a suspender medicamentos que continham ibuprofeno e nimesulida, utilizar paracetamol nos casos de dor, e agendar teste de contato com nimesulida e ibuprofeno.

O teste de contato foi realizado seis semanas após a resolução do quadro clínico. Foram testados a nimesulida e o ibuprofeno nas concentrações de 10% do princípio ativo em vaselina (na forma manipulada), e 30 % da forma comercial (comprimido macerado), em vaselina sólida como preparação extemporânea, além de vaselina como controle negativo. As preparações foram aplicadas no dorso (área sem lesão) e na face posterior da coxa esquerda (área de lesão residual). As leituras foram realizadas com 48 e 72 horas após a colocação do teste, sendo positiva (+) à nimesulida na segunda leitura, em ambas as concentrações, na região da coxa. Ibuprofeno e controle negativo não apresentaram reatividade (Figura 2).

## Discussão

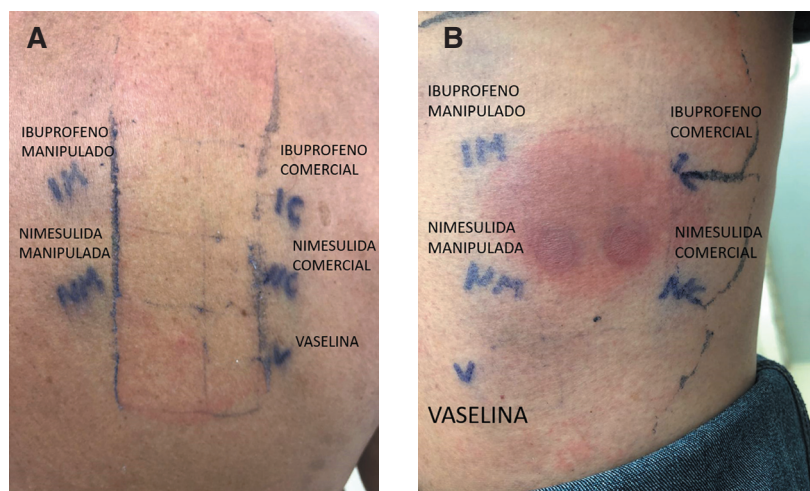
As reações de hipersensibilidade a fármacos afetam cerca de 7% da população em geral, sendo os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) responsáveis por 21-25% dessas reações<sup>18</sup>. É de fundamental importância a identificação do agente causal a fim de evitar novas exposições e, conseqüentemente, novas crises.

No caso relatado, a positividade para a nimesulida define o responsável pela reação, comprovando assim



**Figura 1**

Máculas eritemato-violáceas: (A) palato, (B) lábio, (C) face posterior da coxa e (E) mão



**Figura 2**

Teste de contato: (A) leitura de 72 horas no dorso (pele sem lesão), (B) leitura de 72 horas (lesão residual)

o diagnóstico de EPF. Nos pacientes com EPF, as substâncias devem ser aplicadas na pele sem lesão (área sã, preferencialmente no dorso) e no local de lesão residual. O resultado, como no teste de contato padrão, segue os critérios do *International Contact Dermatitis Research Group* (negativo, duvidoso, positivo +, ++ ou +++), após as leituras realizadas em 48 e 72 horas.

Mesmo que as concentrações quanto à padronização e validação ainda não estejam disponíveis para todos os fármacos, o teste de contato é uma ferramenta de fácil execução, segura e eficaz. Através deste, demonstrou-se, com bastante relevância clínica, a reprodutibilidade considerável da lesão, confirmando a farmacodermia em questão, além de ter possibilitado identificar outros fármacos alternativos seguros para o uso.

## Referências

- 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 Jun;21(3):393-9.
- Malheiro D, Cadinha S, Rodrigues J, Vaz M, Castel-Branco MG. Nimesulide-induced fixed drug eruption. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(5):285-7.
- Quint T, Wöhrl S, Kinaciyan T. Fixed drug eruption caused by fluconazole - an underdiagnosed but recurrent problem. *Contact Dermatitis*. 2019;80(3):172-3.
- Flowers H, Brodell R, Brents M. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J*. 2014;107(11):724-7.
- Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(8):897-908.
- Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R, Boehncke W. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis*. 2002;46(6):352-3.
- Butler DF, Vinson RP, Callen JP. Fixed drug eruptions. *Medscape* [site da Internet]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1336702-workup#c5>.
- Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(1):833-8.
- 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):1-4. <http://dx.doi.org/10.5070/D3237035734>.
- Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2005;28(3):73-83.
- Aun MV, Cocco RR, Mello Y. Testes *in vivo* nas reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(4):390-8.
- Zinn Z, Gayam S, Chelliah MP, Honari G, Teng J. Patch testing for nonimmediate cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):421-3.
- Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(6):442.
- Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555-62.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
- Assier H, Valeyrie-Allanore L, Gener G, Verlinde Carvalho M, Chosidow O, Wolkenstein P. Patch tests in cutaneous adverse drug reactions; value of extemporaneous patch tests. *Contact Dermatitis*. 2017;77(5):297-302.
- Sehgal VN, Gangwani OP. Fixed drug eruption: current concepts. *Int J Dermatol*. 1987;26(2):67-74.
- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis, and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66:818-29.

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

Correspondência:  
Juliana Leocádio Martins  
E-mail: [julianaleocadiomartins@gmail.com](mailto:julianaleocadiomartins@gmail.com)