







Exantema simétrico intertriginoso e flexural induzido por fármacos (SDRIFE) – Revisão da literatura

Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) – A literature review

Data de receção / Received in: 07/10/2025

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/03/2026

Rev Port Imunoalergologia 2026; 34 (2): 77-88

Catarina Guedes¹ , João Cardoso Lopes¹ , Helena Pires Pereira¹ , Margarida Alves¹ , Carmelita Ribeiro¹ , Ana Todo-Bom¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

Contribuição dos autores: Catarina Guedes – Concetualização, investigação, redação e preparação do rascunho original; João Cardoso Lopes – Concetualização, investigação, redação e preparação do rascunho original; Helena Pires Pereira – Concetualização, investigação, redação e preparação do rascunho original; Margarida Alves – Redação e preparação do rascunho original; Carmelita Ribeiro – Concetualização, redação, revisão e edição; Ana Todo-Bom – Concetualização, redação, supervisão, revisão e edição

RESUMO

O exantema simétrico intertriginoso e flexural induzido por fármacos (*Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*, SDRIFE), anteriormente designado “síndrome do babuíno”, é uma reação cutânea rara e habitualmente benigna, caracterizada por eritema simétrico nas pregas intertriginosas após exposição sistémica a um fármaco, com ou sem sensibilização prévia. O presente artigo revê os principais aspetos clínicos, fisiopatológicos e diagnósticos do SDRIFE, identifica os fármacos mais frequentemente implicados e discute as estratégias terapêuticas e de seguimento. Os antibióticos betalactâmicos, em especial a amoxicilina, permanecem os agentes mais comuns, embora outros grupos — antifúngicos, antivirais, biológicos e vacinas — também tenham sido implicados. O reconhecimento precoce é essencial para distinguir o SDRIFE de outras reações cutâneas graves e garantir uma abordagem adequada.

Palavras-chave: Hipersensibilidade a medicamentos, hipersensibilidade tardia, abordagem diagnóstica, SDRIFE.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2026.06.184>

ABSTRACT

Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE), formerly known as baboon syndrome, is a rare and usually benign drug-induced eruption characterized by symmetrical erythema of the intertriginous areas following systemic drug exposure, with or without previous sensitization. This article provides a comprehensive review of the clinical, pathophysiological, and diagnostic features of SDRIFE, identifies the most frequently implicated agents, and discusses therapeutic and follow-up strategies. Beta-lactam antibiotics, particularly amoxicillin, remain the main triggers, but antifungals, antivirals, biologics, and vaccines have also been reported. Early recognition is crucial to differentiate SDRIFE from other cutaneous adverse reactions and to ensure appropriate management.

Keywords: Delayed-type hypersensitivity, drug hypersensitivity, diagnostic approach, SDRIFE.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

Oxantema simétrico intertriginoso e flexural induzido por fármacos (*Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*, SDRIFE), anteriormente designado por “síndrome do babuíno”, é uma reação cutânea rara, imunomediada, caracterizada pelo aparecimento súbito de eritema simétrico nas regiões glúteas, áreas intertriginosas e flexurais após a exposição sistémica a um fármaco, sem necessidade de contacto direto cutâneo (1).

O termo “síndrome do babuíno” foi introduzido em 1984 por Andersen *et al* (2) para descrever casos de eritema simétrico nas nádegas e pregas após exposição sistémica a um alergénio previamente contactado por via cutânea, nomeadamente mercúrio, metais ou antibióticos tópicos. Esse nome foi atribuído pela semelhança entre a distribuição eritematosa nas nádegas e face interna das coxas que ocorria nos casos descritos e a coloração típica da região glútea dos babuínos. Nesses casos, os doentes ter-se-iam sensibilizado previamente por contacto cutâneo e depois, quando expostos novamente ao mesmo agente, desenvolviam uma reação exuberante limitada às

áreas intertriginosas e glúteas. Deste modo, o conceito original referia-se a uma dermatite de contacto sistémica com distribuição típica, mas dependente de sensibilização prévia. Contudo, em 2004, Häusermann *et al* propuseram uma nova designação, SDRIFE, ao invés de “síndrome do babuíno”, sendo que esta foi considerada mais adequada por abranger erupções desencadeadas por fármacos sistémicos, independentemente da existência de sensibilização prévia ou exposição cutânea anterior (1).

O SDRIFE distingue-se de outras reações adversas cutâneas a medicamentos pela morfologia típica, pela distribuição simétrica e, sobretudo, pela ausência de envolvimento sistémico. Apesar de o seu curso ser geralmente benigno, a sua semelhança clínica com reações cutâneas graves, como a síndrome de DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) e a AGEP (*Acute generalized exanthematous pustulosis*), torna essencial o reconhecimento precoce e a distinção cuidadosa no diagnóstico diferencial. O SDRIFE pode ainda mimetizar outras reações adversas a fármacos, como a *Fixed drug eruption* (FDE) (1).

Nos últimos anos, a lista de fármacos implicados tem-se expandido consideravelmente. Para além dos antibióticos betalactâmicos (1), têm sido relatados casos associados a

antifúngicos (3, 4, 5), antivirais (6), biológicos (7, 8), bifosfonatos (9) e, mais recentemente, vacinas contra a COVID-19 (10, 11). Esta crescente diversidade de agentes sublinha a importância clínica do SDRIFE e reforça a necessidade de o considerar no diagnóstico diferencial das erupções medicamentosas limitadas sobretudo à região das pregas.

Apesar disso, o SDRIFE permanece uma entidade subdiagnosticada, frequentemente confundida com exantemas inespecíficos ou com outras toxidermias. A presente revisão visa sistematizar o conhecimento atual sobre o SDRIFE, abordando os seus aspetos clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos, bem como discutir os desafios e perspetivas futuras nesta área.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura publicada entre 1984, ano da primeira descrição da “síndrome do babuíno”, e 2025. A pesquisa foi efetuada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando as palavras-chave SDRIFE, *baboon syndrome* e *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*. Foram incluídos relatos de caso, séries de doentes, revisões sistemáticas e artigos de revisão narrativa considerados relevantes para a caracterização clínica, fisiopatológica, diagnóstica e terapêutica do SDRIFE. A seleção de artigos incidiu preferencialmente sobre publicações recentes e em revistas com elevado fator de impacto, sendo que se incluíram ainda trabalhos clássicos de relevância histórica ou científica. Realizou-se ainda a análise das referências bibliográficas dos artigos inicialmente incluídos.

EPIDEMIOLOGIA

O SDRIFE é considerado uma reação adversa rara. Desde a sua primeira descrição em 1984, foram publicados apenas algumas centenas de casos, maioritariamente sob a forma de relatos ou pequenas séries clínicas.

O SDRIFE pode surgir em qualquer faixa etária e existem descrições de crianças com 18 meses a idosos com mais de 80 anos. Embora ambos os sexos possam ser afetados, alguns estudos sugerem uma ligeira predominância no sexo masculino (12,13).

A sua real incidência é provavelmente subestimada. Muitos casos são autolimitados, resolvem espontaneamente após a suspensão do fármaco e podem não ser reportados. Além disso, a semelhança clínica com outras dermatoses com atingimento das pregas pode dificultar o reconhecimento desta entidade, limitando a robustez dos dados epidemiológicos disponíveis.

Na maioria dos casos, não é possível identificar o agente responsável (13).

Nos últimos anos, o número crescente de relatos associados a novos agentes terapêuticos — incluindo biológicos (7,8), imunomoduladores (14) e vacinas (10, 11) — mostra que esta entidade, embora rara, pode ser mais comum do que inicialmente se pensava.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia do SDRIFE ainda não está totalmente esclarecida. O mecanismo mais aceite é que este se desenvolve secundariamente a uma reação de hipersensibilidade tardia do tipo IV, mediada por linfócitos T. Isto é corroborado pela evidência imuno-histoquímica de infiltração de linfócitos T CD4+ e o aumento da expressão da seletina CD26P, pelas células endoteliais e queratinócitos, que vão recrutar linfócitos T-helper tipo I (Th1) para o local de inflamação (15, 16).

As manifestações clínicas parecem resultar de fenótipos mistos de hipersensibilidade, incluindo respostas tipo IVa (CD4+/Th1 e macrófagos), associadas a eczema de contacto “clássico” e tipo IVc (linfócitos citotóxicos CD8+), associadas a reações exantemáticas medicamentosas. Mais recentemente, foi proposto que o eixo Th17 também possa desempenhar um papel relevante, promovendo o recrutamento de neutrófilos e intensificação da

inflamação dérmica (16, 17). Contudo, a ocorrência de SDRIFE na primeira exposição ao fármaco desafia o modelo clássico de sensibilização prévia, sugerindo mecanismos alternativos. Alguns doentes desenvolvem SDRIFE apenas uma hora após a toma do fármaco, o que constitui uma latência inferior ao expectável para uma reação de hipersensibilidade do tipo IV se desenvolver. Assim, entre as várias hipóteses alternativas descritas na literatura, destaca-se o fenómeno de *recall*, em que o fármaco desencadeia uma reativação inflamatória localizada em áreas previamente lesadas, por exemplo por dermatite da fralda, dermatite de contacto ou intertrigo. Mais recentemente, foi proposto o conceito p-i (*pharmacological interaction with immunoreceptors*), segundo o qual determinadas moléculas se ligam diretamente ao recetor do linfócito T (TCR) sem necessidade de apresentação antigénica pelo complexo *major* de histocompatibilidade (MHC), nem de sensibilização prévia, originando uma ativação imunitária imediata (16,17).

Alguns autores sugerem que a presença de alguns fatores imunomoduladores concomitantes possam alterar a resposta T e facilitar este tipo de reação. No caso de doentes sob inibidores da fosfodiesterase-4 (PDEA4), como o apremilast, a modulação de citocinas Th1, Th2 e Th17 pode modificar o equilíbrio imunológico e favorecer interações fármaco-TCR que potenciam a suscetibilidade ao SDRIFE (15). Entre eles, destacam-se fenómenos de acumulação do fármaco ou dos seus metabolitos em pregas cutâneas, fatores anatómicos locais, como a maior densidade de glândulas sudoríparas écrinas e vascularização aumentada nas regiões intertriginosas e fenómenos de reatividade cruzada com metabolitos endógenos ou compostos quimicamente relacionados (17).

Mais recentemente, foram propostos mecanismos específicos em alguns contextos: reações moduladas por aditivos ou excipientes, como o metabisulfito de sódio presente em alguns anestésicos locais, e fenómenos imunomodulatórios paradoxais mediados por agentes biológicos, como o infliximab, nos quais a modulação da via *tumor necrosis factor*-alfa pode alterar o equilíbrio Th1/Th17,

facilitando o desenvolvimento de erupções SDRIFE-like (15, 18, 19).

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

História clínica

O SDRIFE apresenta-se tipicamente entre 24 horas e 14 dias após a última exposição ao agente causal, sendo mais frequentemente observado entre o 2º e o 7º dia. Em alguns casos, as lesões podem persistir durante vários dias a semanas após a suspensão do fármaco. O diagnóstico é clínico, maioritariamente associado à identificação típica da distribuição e morfologia das lesões e à exclusão de outras causas (20, 21). O envolvimento da área glútea e de áreas intertriginosas, associado à simetria das lesões são a chave do diagnóstico (12).

Na literatura, as lesões cutâneas são descritas como sendo lesões eritematosas maculopapulares ou placas. Embora menos típico e menos frequente, também estão descritas lesões pustulosas, papulosas, vesiculares e purpúricas. O SDRIFE raramente envolve as mucosas, embora haja exceções descritas (13), sendo igualmente incomum o envolvimento da face, palmas e plantas (1).

Diagnóstico

O SDRIFE é clinicamente definido por cinco critérios, propostos por Häusermann *et al.* em 2004 (1):

- (i) aparecimento após exposição inicial ou repetida a um **fármaco administrado por via sistémica** (excluindo alergénios de contacto);
- (ii) eritema nitidamente **demarcado na zona glútea/perianal e/ou eritema em forma de V na região inguinal/perigenital**;
- (iii) envolvimento de pelo menos uma **prega intertriginosa/flexural** (por exemplo axilas, fossas antecubitais);
- (iv) distribuição **simétrica**;
- (v) **ausência de envolvimento sistémico**.

Considerando a raridade da doença, o diagnóstico pode ser dificultado caso não haja uma correlação clara entre a administração do fármaco e o início dos sintomas (1).

Meios complementares de diagnóstico

A investigação laboratorial deve incluir um hemograma completo e bioquímica com função renal e hepática, de modo a excluir envolvimento sistémico (22).

Para o diagnóstico etiológico, os testes epicutâneos são o método de eleição e devem ser aplicados nas zonas afetadas (*in loco*). Importa referir que apresentam um resultado positivo em apenas cerca de 50% dos casos, pelo que a sua negatividade não exclui o diagnóstico (23). Adicionalmente, a realização complementar de testes *prick* e intradérmicos com leitura tardia tem sido pontualmente descrita na literatura; contudo, o seu uso não se encontra padronizado no contexto do SDRIFE (12,23).

O *lymphocyte transformation test* (LTT) tem igualmente sido referido na literatura como método complementar na investigação do SDRIFE, podendo confirmar o envolvimento imunológico mediado por células T, compatível com o mecanismo de hipersensibilidade tipo IV que se pensa estar subjacente. No entanto, a sua disponibilidade é limitada e a padronização laboratorial é, ainda, incipiente. Não obstante, o *gold-standard* para a confirmação diagnóstica permanece a prova de provocação controlada com o fármaco implicado, a qual deve ser realizada apenas em ambiente hospitalar e sob estrita vigilância médica, após exclusão de contraindicações (12, 17).

Histopatologia

Os achados histológicos do SDRIFE são variáveis e inespecíficos (16). O padrão mais frequentemente descrito corresponde a um infiltrado perivasculoso mononuclear superficial (1). Pode observar-se ainda eosinófilos (1), neutrófilos (1), espongiose, apoptose de queratinócitos e edema papilar (23). Em alguns, sobretudo nas variantes atípicas, foram relatadas pústulas subcórneas, vacuolização da camada basal, degenerescência hidrópica com formação de bolhas subepidérmicas e necrose de queratinócitos (1,

23). Estes achados traduzem diferentes graus de lesão epidérmica, mediada por linfócitos T e libertação de citocinas inflamatórias locais. Embora a histologia não faça o diagnóstico isoladamente, esta pode ser uma ferramenta útil na exclusão de diagnósticos diferenciais.

Diagnóstico diferencial

O SDRIFE insere-se no amplo espectro de reações cutâneas adversas a fármacos mediadas imunologicamente, partilhando com as *severe cutaneous adverse reactions* (SCAR) o mecanismo de hipersensibilidade tipo IV tardia, dependente da ativação de linfócitos T específicos para o fármaco. No entanto, distingue-se das SCAR clássicas, que incluem a síndrome de Stevens-Johnson, a necrólise epidérmica tóxica, a síndrome de DRESS e a AGEP, por apresentar um curso clinicamente benigno, a ausência de envolvimento sistémico e resolução completa após a suspensão do agente responsável.

Dentro do espectro das SCAR, o SDRIFE pode mimetizar particularmente a AGEP e a síndrome de DRESS, dado que ambas podem apresentar-se com eritrodermia difusa ou envolvimento flexural, embora caracteristicamente apresentem lesões cutâneas generalizadas, sendo acompanhadas de sintomas sistémicos. A AGEP caracteriza-se por um início agudo (1 a 2 dias após a exposição ao fármaco), com pústulas estéreis disseminadas acompanhadas de febre e neutrofilia periférica (1,22).

Por sua vez, a síndrome de DRESS associa-se a um tempo de latência mais prolongado (2 a 6 semanas após a exposição), a um exantema morbiliforme generalizado, a eosinofilia periférica e envolvimento visceral potencialmente grave. Esta distinção é particularmente relevante do ponto de vista de prognóstico, dado que o DRESS pode associar-se a envolvimento orgânico potencialmente fatal, como a hepatite fulminante (1).

Para além das SCAR, o SDRIFE pode ainda ser confundido com outras reações adversas a fármacos, nomeadamente a FDE. Apesar de ambas cursarem sem sinais sistémicos e apresentarem latência curta entre a ingestão do fármaco e o início do exantema, a FDE distingue-se pelo

facto de a distribuição das lesões ser, geralmente, assimétrica, sobretudo nas regiões genital, extremidades e mucosas, e se apresentarem sob a forma de máculas ou placas arredondadas ou ovaladas, bem delimitadas, que reaparecem nos mesmos locais após reexposição ao fármaco im-

plicado e evoluem com hiperpigmentação residual persistente. Estas características não são observadas no SDRIFE, cujo padrão é simétrico, autolimitado e não pigmentado.

Foi incluído na Tabela I um resumo das entidades que constituem os principais diagnósticos diferenciais do

Tabela I. Diagnóstico diferencial clínico e histopatológico entre SDRIFE e outras reações adversas a fármacos

Entidade patológica	Caraterísticas clínicas	Padrão histológico predominante	Latência	Fármacos implicados mais frequentes
SDRIFE	Eritema simétrico e bem delimitado nas áreas intertriginosas (glúteas, inguinais, axilares, submamárias), sem sinais sistémicos. Início após exposição sistémica a fármaco, mesmo em indivíduos não previamente sensibilizados.	Infiltrado linfocitário perivascular superficial, com eosinófilos ocasionais, espongiose ligeira, apoptose de queratinócitos e edema papilar. Pode ocorrer vacuolização basal ou raras pústulas subcórneas.	24 horas a 14 dias (mais frequentemente entre o 2º e o 7º dia)	Antibióticos: beta-lactâmicos, macrólidos, fluoroquinolonas; meios de contraste radiológico, corticoides e antifúngicos.
AGEP	Erupção pustulosa generalizada, de início rápido (1-2 dias) após o fármaco, associada a febre, leucitose neutrofílica e, por vezes, elevação transitória da enzimologia hepática.	Pústulas subcórneas ou intraepidérmicas numerosas, edema dérmico acentuado, infiltrado neutrofílico difuso, necrose queratinocitária focal (1).	Horas a dias	Antibióticos beta-lactâmicos (penicilinas, aminopenicilinas, cefalosporinas), macrólidos, bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem) e terbinafina.
DRESS	Exantema morbiliforme difuso com edema facial, adenopatias, febre e envolvimento visceral (hepatite, nefropatia, pneumonite).	Infiltrado perivascular e intersticial denso com eosinófilos abundantes e linfócitos atípicos, edema dérmico profundo e espongiose acentuada.	2 a 6 semanas	Anticonvulsivantes (por exemplo fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), lamotrigina (especialmente se coadministrada com valproato), sulfonamidas, minociclina e alopurinol
FDE	Lesões maculopapulares bem delimitadas, geralmente assimétricas, que recorrem nas mesmas localizações após reexposição ao fármaco implicado <i>Localizações típicas:</i> genitais, extremidades e mucosas. Evoluem com hiperpigmentação residual.	Infiltrado linfocitário denso, paraqueratose ligeira e focal, edema discreto, rara disqueratose, vacuolização ao longo da junção dermoepidérmica, fibrose papilar ligeira e melanófagos dispersos, especialmente entre vénulas.(1)	1 a 2 semanas após a primeira exposição. Na exposição subsequente pode ocorrer em 24h	Sulfonamidas, AINE, barbitúricos, tetraciclina e carbamazepina.

SDRIFE – *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*; AGEP – *Acute generalized exanthematous pustulosis*; DRESS – *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; FDE – *Fixed drug eruption*.

SDRIFE, quer pela semelhança clínica e padrões cutâneos semelhantes, quer pela partilha de mecanismos imunológicos de hipersensibilidade, bem como pelas características histopatológicas e relevância prática na abordagem das reações adversas a fármacos. Optou-se por comparar o SDRIFE com a AGEF, a síndrome de DRESS e a FDE, por se tratarem de entidades clinicamente relevantes, cujo reconhecimento precoce é essencial, uma vez que pode ter impacto potencialmente significativo no prognóstico e na gestão terapêutica.

O diagnóstico diferencial pode ainda incluir várias outras doenças dermatológicas, nomeadamente dermatite seborreica, intertrigo, dermatite de contacto alérgica, *tinea cruris*, psoríase inversa, paraqueratose granular, Doença de Darier, Doença de Hailey-Hailey (23).

O reconhecimento das diferenças clínicas e histopatológicas entre estas entidades é fundamental para evitar a classificação indevida como SCAR e realizar uma gestão terapêutica adequada.

FÁRMACOS IMPLICADOS

O SDRIFE é uma manifestação cutânea de hipersensibilidade tardia (tipo IV) associada a diversas classes farmacológicas, com particular consistência em determinados grupos farmacológicos. Os antibióticos constituem, de longe, a causa mais frequente de reações de hipersensibilidade do tipo IV em geral, incluindo de SDRIFE. Dentro desta classe farmacológica, os betalactâmicos destacam-se como sendo os principais agentes implicados, sendo a amoxicilina o fármaco mais frequentemente associado. Foram descritos casos também com a ampicilina, a cefazolina, o ceftriaxone e a piperacilina-tazobactam (1). Entre os antibióticos não betalactâmicos, existem relatos com claritromicina (12), ciprofloxacina (24) e levofloxacina (25).

Os antifúngicos também foram implicados, nomeadamente o itraconazol (3,4) e o fluconazol (5), como os antivirais, como o valaciclovir (26) e o remdesivir (6).

Os biológicos constituem outra classe associada, com destaque para o infliximab (7, 8), tendo sido igualmente descritos casos relacionados com agentes citotóxicos como o docetaxel (27) e a lenalidomida (28).

Foi ainda recentemente descrito um caso de SDRIFE após administração de imunoglobulina endovenosa, em contexto de terapêutica de substituição, com possibilidade de manutenção do tratamento mediante utilização de formulação alternativa, sem recorrência do quadro (29).

As descrições de SDRIFE associado a anti-inflamatórios não esteroides (AINE; celecoxib (30) e paracetamol (16)), a bifosfonatos (9), como o ácido zoledrónico, a anestésicos locais (18,19), como lidocaína contendo metabisulfito (31) e a contrastes iodados (32) reforça a diversidade dos potenciais desencadeantes. Mais recentemente, foram publicados relatos de SDRIFE-like após vacinação contra a COVID-19, levantando hipóteses sobre mecanismos imunológicos específicos, incluindo eventual papel de excipientes, como o polissorbato 80 e o polietilenoglicol (PEG) (10, 11).

Em conjunto, estes dados mostram que nas últimas duas décadas há uma expansão progressiva do espectro de fármacos implicados nesta patologia, refletindo tanto o aumento da exposição terapêutica global como o maior reconhecimento clínico desta entidade. O conhecimento dos grupos de fármacos mais implicados é essencial para orientar a anamnese dirigida, os testes cutâneos e a eventual prova de provocação, que são fundamentais na confirmação etiológica e prevenção da reexposição inadvertida.

A Tabela 2 resume as principais classes farmacológicas e os fármacos descritos na literatura como associados ao SDRIFE (1, 3-11, 13, 16-18, 20, 21, 23-30, 33-41).

TRATAMENTO

O SDRIFE é, na maioria dos casos, uma doença autolimitada, benigna, não *life-threatening*, cujo tratamento se baseia na suspensão imediata do fármaco implicado,

Tabela 2. Principais classes farmacológicas implicadas no SDRIFE e exemplos descritos na literatura

Classe farmacológica	Exemplos descritos
Antibióticos betalactâmicos	Amoxicilina (1), amoxicilina/ácido clavulânico (1), ampicilina (1), ampicilina/sulbactam (1), benzilpenicilina (5), cefalexina (1, 20), cefepime (21), cefixima (5), ceftriaxone (1, 21), cefuroxime (1), fenoximetilpenicilina (5), penicilina V (1), piperacilina-tazobactam (21), pivampicilina/probenecid (1)
Outros antibióticos	Ciprofloxacina (23, 21), claritromicina (11), clindamicina (1), cloxacilina (5), dapsona (20), doxiciclina (5), eritromicina (1), levofloxacina (21, 24), metronidazol (38), neomicina (1), pristinamicina (5), roxitromicina (5), roxitrimicina (1), secnidazol (5), trimetoprim- sulfametoxazol (20), vancomicina (21)
Antifúngicos	Fluconazol (5), itraconazol (3, 4), nistatina (1), terbinafina (1)
Antivirais	5-fluorouracil tópico (5), remdesivir (5), valaciclovir (25)
Imunoglobulinas	Imunoglobulina humana intravenosa (1, 28)
Biológicos	Bentruximab (5), cetuximab (41), golimumab (5), infliximab (6, 7)
Antineoplásicos citotóxicos imunomoduladores	Afatinib (37), bortezomibe (5), daconitib (37), docetaxel (26), everolimus (5), gefitinib (5), hidroxiureia (1), lenalidomida (20, 27), mitomicina C (1, 5), tacrolimus (13)
AINE/analgésicos	5-ASA tópico (1), ácido mefenâmico (5), bufexamac (1, 5), celecoxib (30), efortumab vedotina (20), etoricoxib (5), gabapentina (20), ibuprofeno (5), naproxeno (1, 20), nefopam (5), oxicodona (1), paracetamol (16), piritramida (5), salsalato (5)
Bifosfonatos	Ácido zoledrónico (8)
Glucocorticoides	Betametasona (16), cloprednol (16), deflazacorte (1), dexametasona (16), hidrocortisona (16), metilprednisolona (16), prednisolona (30, 33)
Contrastes iodados/ /Sulfato de bário	Iomeprol (Iomeron®) (34), iopromida (Ultravist®) (34), sulfato de bário (1)
Anestésicos locais	Benzocaína (18), cinchocaína (1, 17), lidocaína (29), tetracaína (17)
Antisecretores gástricos	Cimetidina (1), omeprazol (35), pantoprazol (35), ranitidina (1)
Vacinas COVID-19	Adenovírus, inativada, mRNA (9, 10)
Outros	Alopurinol (1), aminofilina (contendo etilenodiamina) (1), ambroxol (5), beberina (5), cápsula Xi-Huang* (36), cimetidina (1), clozapina (5), dexpantenol (40), HBPM (1), HF (1), hidroxizina (5), loflazepato de etilo (5), MHO: pomada anti-hemorroidária com almíscar (39), metilfenidato (20), metoprolol (20), nefopam, pseudoefedrina (1), risperidona (5), rivastigmina (5), telmisartan-hidroclorotiazida (5), terazosina (5), vareniclina (5)

AINE – Anti-inflamatórios não esteroides; 5-ASA – Ácido 5-aminossalicílico; HNF – Heparina não fracionada; HBPM – Heparina fracionada e de baixo peso molecular; * Medicamento fitoterápico utilizado na medicina tradicional chinesa; MHO – *Musk antihemorrhoids ointment*.

associada a medidas de suporte e de alívio sintomático (17). A não suspensão do fármaco pode levar a uma progressão para um exantema maculopapular generalizado, o que pode tornar mais difícil o reconhecimento clínico desta entidade, uma vez que o padrão típico –

simétrico, intertriginoso e bem delimitado – se torna menos evidente.

Os corticoides tópicos de média e alta potência são frequentemente utilizados para acelerar a resolução do eritema e do prurido, sobretudo nas áreas intertriginosas.

Nos casos mais graves ou extensos, pode ser considerado um ciclo curto de terapêutica sistêmica com corticoide oral, embora o seu uso deva ser ponderado e reservado para situações com desconforto significativo (17).

Os anti-histamínicos orais constituem uma opção útil no controlo do prurido associado. A resolução espontânea demora cerca de uma a duas semanas, podendo verificar-se descamação residual (17).

PROGNÓSTICO

O prognóstico do SDRIFE é favorável após a descontinuação do fármaco envolvido. Existem, contudo, descrições excecionais de evolução para SCAR, em que foram relatados casos isolados em que o quadro inicial evoluiu com manifestações sistêmicas ou cutâneas mais extensas, justificando vigilância clínica e reavaliação diagnóstica em situações de evolução atípica ou agravamento clínico (13,22).

O doente deve ser informado de que a utilização do fármaco implicado está contraindicada no futuro. A necessidade de evicção de fármacos estruturalmente relacionados deve ser avaliada caso a caso, de acordo com o potencial de reatividade cruzada química ou imunológica, estando recomendada a avaliação imunoalergológica dirigida, com testes cutâneos e, se indicado, com prova de provocação com alternativas seguras, antes de realizar evicção da classe farmacológica. Quando o agente suspeito não é claramente identificado deve privilegiar-se uma abordagem conservadora, com aconselhamento individualizado sobre fármacos e opções seguras. Na literatura, encontra-se descrito por Handisurya *et al* um caso de SDRIFE após exposição a aminopenicilina com recorrência após reexposição a outra penicilina, sugerindo possível reatividade cruzada dentro da subclasse das penicilinas (33). A reatividade cruzada entre penicilinas e cefalosporinas é, teoricamente, possível devido a similaridades estruturais, nomeadamente ao nível das cadeiras laterais. Contudo, os dados atuais per-

manecem limitados no contexto específico do SDRIFE. De forma geral, a reatividade cruzada entre penicilinas e outras subclasses de betalactâmicos, como as cefalosporinas e os carbapenemos, é baixa e não universal. A sua utilização deve ser precedida de avaliação dirigida, que inclui testes cutâneos e, se indicado, prova de provocação, antes de se excluir toda a classe farmacológica dos betalactâmicos (34). Em relação aos corticoides, Steinger *et al* descreveram quatro casos de SDRIFE induzido por prednisolona, nos quais se verificou tolerância a dexametasona, enquanto Beaulieu *et al* relataram um caso semelhante, confirmando a possibilidade de encontrar fármacos alternativos entre diferentes grupos estruturais de corticoides. Estes autores salientam a importância de recorrer às classificações estruturais (Coopman ou Baeck) para orientar a escolha de alternativas potencialmente seguras e realização de testes epicutâneos e de prova de provocação sempre que a substituição for clinicamente necessária (31, 34).

No grupo dos AINE existem vários relatos que documentam casos de SDRIFE com celecoxib (30) e paracetamol (16), mas o mecanismo parece ser inespecífico e não prediz reatividade cruzada dentro da classe. Assim, recomenda-se apenas a evicção do fármaco específico, reservando a exclusão da classe para situações de reação repetida ou múltiplas exposições positivas.

Casos mais raros de SDRIFE têm sido descritos com meios de contraste iodados e com anestésicos locais. O contraste iodado foi implicado em situações de recorrência após exposição a diferentes agentes da mesma classe, sugerindo reatividade cruzada (32). Já nos anestésicos locais, como tetracaína e cinchocaína, os casos publicados foram isolados, atribuídos a sensibilização prévia cutânea, sem evidência de reatividade cruzada significativa (18).

Não estão descritas na literatura sequelas ou recidivas após a suspensão definitiva do agente. De forma global, a evidência atual indica que a evicção deve ser sempre dirigida ao fármaco implicado, avaliando-se caso a caso o risco de reação cruzada dentro da classe farmacológica. A realização de testes cutâneos e a prova de provocação

controlada em meio hospitalar permitem identificar alternativas seguras e evitar restrições terapêuticas desnecessárias. A educação do doente e o registo do fármaco implicado no processo clínico são fundamentais para a prevenção de recorrências.

DISCUSSÃO

O SDRIFE é uma entidade clínica rara, mas com características suficientemente específicas para ser reconhecida como distinta e que a incluem no grupo das reações cutâneas adversas a fármacos. A expansão crescente do número de agentes implicados, desde antibióticos e antifúngicos, biológicos, citotóxicos e vacinas, reflete não só uma maior exposição terapêutica global, mas também uma melhor capacidade de identificação e reconhecimento clínico desta entidade, reforçando a necessidade de a considerar no diagnóstico diferencial das dermatoses cutâneas relacionadas com fármacos.

Apesar da natureza geralmente benigna e autolimitada, a sobreposição clínica com SCAR justifica atenção diagnóstica cuidadosa, sobretudo em fases iniciais com apresentações atípicas. Relatos recentes de fenótipos atípicos SDRIFE-like, com envolvimento sistémico, incluindo febre, eosinofilia periférica e elevação transitória de marcadores inflamatórios sugerem a existência de um espectro clínico mais amplo do que o inicialmente descrito (22).

Persistem, contudo, lacunas relevantes. A fisiopatologia exata não está totalmente esclarecida, embora os dados disponíveis apoiem um mecanismo de hipersensibilidade tipo IV mediado por linfócitos T, com possível envolvimento de subpopulações Th1/Th17 e citocinas pró-inflamatórias na resposta cutânea localizada.

Faltam ainda biomarcadores laboratoriais consistentes e específicos que permitam confirmar o diagnóstico ou prever a gravidade. Ainda não há resposta para as razões pelas quais um mesmo fármaco pode desencadear um exantema maculopapular típico em alguns indivíduos e urticária, anafilaxia, AGEP, DRESS, FDE ou SDRIFE noutros.

Em termos de investigação, ferramentas *in vitro* como o LTT e o *lymphocyte activation assay* (LAA) representam caminhos promissores para a confirmação etiológica e caracterização imunológica das reações tardias a fármacos, mas carecem na atualidade de validação e padronização.

Em suma, embora o SDRIFE permaneça uma entidade de prognóstico favorável, a sua heterogeneidade clínica, expansão etiológica e sobreposição com SCAR tornam-no um modelo relevante para o estudo das reações medicamentosas tardias. O aprofundamento da investigação imunológica permitirá, no futuro, compreender melhor o seu mecanismo e otimizar o diagnóstico e prevenir recidivas.

CONCLUSÃO

O SDRIFE é uma erupção cutânea induzida por fármacos, caracterizada por eritema simétrico nas pregas intertriginosas e flexurais, podendo ser desencadeada pela exposição sistémica a fármacos, com ou sem sensibilização prévia. O mecanismo fisiopatológico mais aceite envolve uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, mediada por linfócitos T. Embora os antibióticos beta-lactâmicos, em particular a amoxicilina, permaneçam os agentes mais frequentemente implicados, têm sido descritos casos associados a antifúngicos, antivirais, biológicos, citotóxicos, AINE e vacinas, refletindo uma expansão crescente do espectro etiológico.

O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na morfologia e distribuição das lesões, devendo excluir-se entidades potencialmente graves do espectro das SCAR. Dado o seu curso autolimitado e benigno, o tratamento baseia-se na suspensão do fármaco implicado, associando-se a medidas de suporte e de alívio sintomático, nomeadamente com corticoides tópicos ou orais e anti-histamínicos.

A identificação precoce do agente causal e o aconselhamento quanto à evicção e alternativas seguras são fundamentais para prevenir recorrências.

Apesar do prognóstico favorável, persistem lacunas na compreensão da fisiopatologia e na padronização diagnóstica, e a investigação futura deverá centrar-se na definição de biomarcadores específicos e no aperfeiçoamento de estratégias de confirmação etiológica.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesse.

ORCID

Catarina Guedes  0009-0005-6750-9893

João Cardoso Lopes  0000-0002-1265-9449


Helena Pires Pereira  0000-0002-8681-0914

Margarida Alves  0000-0003-1361-1305

Carmelita Ribeiro  0000-0001-6034-3687

Ana Todo-Bom  0000-0002-1850-6689

Autor correspondente

Catarina Mesquita Guedes 

Praceta Professor Mota Pinto, Celas, 3004-561, Coimbra

E-mail: catarinaguedes.md@gmail.com

REFERÊNCIAS

- Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 2004;51(5-6): 297-310. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.00445.x.
- Andersen KE, Hjorth N, Menné T. The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1984;10(2):97-100. doi:10.1111/j.1600-0536.1984.tb00343.x.
- Koschitzki K, Karrer S, Berneburg M, Niebel D, Drexler K. Rare case of itraconazole induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(6):833-6. doi:10.1111/ddg.15381.
- Kalita BJ, Das S, Dutta B. Itraconazole-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a rare occurrence. *Int J Dermatol* 2020;59(11):e419-21. doi: 10.1111/ijd.15049.
- Kumar S, Bhale G, Brar BK. Symmetrical drug related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by fluconazole: An uncommon side effect of a commonly used drug. *Dermatol Ther* 2019 Nov;32(6):e13130. doi: 10.1111/dth.13130.
- Heck J, Stichtenoth DO, Mettin R, Jöckel J, Bickel C, Krichevsky B. Remdesivir-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)? A case report with review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(1):141-4. doi: 10.1007/s00228-020-02955-4.
- Keshavamurthy C, Fibeger E, Virata A, Bansal P. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) associated with infliximab: a case-based review. *ARP Rheumatol* 2022;1(4):322-7. doi:10.56752/arp/rheumatology.1438.
- Bulur I, Keseroglu HO, Saracoglu ZN, Gönül M. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) associated with infliximab. *J Dermatol Case Rep* 2015;9(1): 12-4. doi: 10.3315/jdc.2015.119012.
- Kandala H, Gonzalez-Mosquera LF, Barua P, Podrumar A. Zole-dronic acid-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *BMJ Case Rep* 2021;14(9):e245326. doi: 10.1136/bcr-2021-245326.
- Hai J, Shaw H, Kim-Lim P, Wang JZ, Vy M, Fung MA, et al. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine: A report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 2021;18:57-60. doi: 10.1016/j.jdc.2021.10.016.
- Di Bona D, Miniello A, Nettis E. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema-like eruption after Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Clin Mol Allergy*. 2022;20:13. doi: 10.1186/s12948-022-00179-8.
- Bumbăcea RS, Ali S, Ognyanova DO, Motei C, Rusu C, Spiru L. Drug provocation testing in the diagnosis of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by clarithromycin. *Maedica (Bucur)* 2021;16(2):297-301. doi: 10.26574/maedica.2021.16.2.297.
- Karadag AS, Ozlu E, Akdeniz N, Uzuncakmak TK, Turkoglu Z, Ozkanli S, et al. Oral mucosal involvement and petechial lesions: A SDRIFE case with unusual findings. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34(4): 327-9. doi: 10.3109/15569527.2015.1067227.
- Scherrer M, Araujo MG, Farah K. Tacrolimus-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Contact Dermatitis*. 2018;78(6):414-6. doi: 10.1111/cod.12954.
- Megna M, Cinelli E, Napolitano M, Fabbrocini G, Patrino C. Paracetamol-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) in a psoriasis patient receiving apremilast therapy. *Contact Dermatitis* 2019 Jul;81(6):450-1. doi: 10.1111/cod.13358.
- Miyahara A, Kawashima H, Okubo Y, Hoshika A. A new proposal for a clinical-oriented subclassification of baboon syndrome and a review of baboon syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(2):150-60.
- Matos-Pires E, Pina-Trincão D, Brás S, Lobo L. Baboon syndrome caused by anti-haemorrhoidal ointment. *Contact Dermatitis* 2018; 78(2):170-1. doi:10.1111/cod.12880.

18. García Miñarro ÁM, Naranjo Guerrero N, Felipe Robaina A, Silvestre Salvador JF. Benzocaine-induced systemic contact dermatitis: A case report. *Contact Dermatitis* 2023;89(6):501-2. doi: 10.1111/cod.14404.
19. Magnolo N, Metze D, Ständer S. Pustulobullous variant of SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema). *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15(6):657-9. doi: 10.1111/ddg.13031.
20. Schuler AM, Smith EH, Chaudet KM, Bresler SC, Gudjonsson JE, Kroshinsky D, et al. Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema: Clinicopathologic study of 19 cases and review of literature. *J Cutan Pathol* 2021;48(12):1471-9. doi: 10.1111/cup.14090.
21. Kirven RM, Fisher K, Kaffenberger BH, Chung CG, Korman AM. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema with high-risk systemic features: A unique clinical phenotype in hospitalized patients. *Arch Dermatol Res* 2024;316(3):279-84. doi:10.1007/s00403-024-03083-0.
22. Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and SDRIFE: a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(3):171-80. doi:10.2165/11539080-000000000-00000.
23. Megna M, Camela E, Ocampo Garza SS, Marino V, Costanzo L, Scalvenzi M, Fabbrocini G, Gallo L. Ciprofloxacin-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) in a psoriasis patient. *Contact Dermatitis* 2021;85(4):467-9. doi: 10.1111/cod.13882.
24. Tsai YW, Chung WH, Wang CW, Cheng CY, et al. Levofloxacin-induced symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Contact Dermatitis* 2022;86(1):64-6. doi: 10.1111/cod.13979.
25. Daito J, Hanada K, Katoh N, Katoh S, Sakamoto K, Asai J, et al. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema caused by valacyclovir. *Dermatology* 2009;218(1):60-2. doi:10.1159/000167829
26. Hampel A, Kinaciyan T. Docetaxel-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) confirmed by skin testing. *Contact Dermatitis* 2024;90(5):525-7. doi:10.1111/cod.14505.
27. Patel RT, Quan EY, Eikenberg JD, Grider DJ, Phillips MA. Lenalidomide-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Dermatol Online J* 2023;29(4):6. doi: 10.5070/D329461905.
28. Legakis L, Liao J, Zidan E, Rodenas M. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) following first administration of immunoglobulin replacement. *BMJ Case Rep.* 2025 Nov 5;18(11):e268228. doi: 10.1136/bcr-2025-268228.
29. Ding R, Cheo FF, Lee HY. Celecoxib and bullous symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(2):629. doi:10.1016/j.jaip.2022.11.028.
30. Dik E, Bjorvatn E, Elberling J. Symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema elicited by lidocaine cum adrenaline in a patient allergic to sodium metabisulfite. *Contact Dermatitis* 2024; 91(5):433-4. doi: 10.1111/cod.14636.
31. Steining J, Bauer A, Hasler H, Beissert S, Abraham S. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) after administration of corticosteroids: Case series and review of literature. *Contact Dermatitis* 2024;91(2):146-51. doi: 10.1111/cod.14594.
32. Spigariolo CB, Barei F, Maronese CA, Barberi F, Cattaneo A, Alberti Violetti S. Three cases of symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by proton-pump inhibitors. *Australas J Dermatol* 2022;63:509-12. doi: 10.1111/ajd.13905.
33. Torres MJ, Romano A, Atanaskovic-Markovic M, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10(4):1082-99. Doi:10.1186/s13601-017-0144-0.
34. Beaulieu V, Matei I, Bel Hareth K, Ingen-Housz-Oro S, Assier H. Unveiling the hidden culprit: A case report of recurrent SDRIFE caused by a systemic corticosteroid masquerading as antibiotic allergies. *Contact Dermatitis* 2024;91(1):88-90. doi: 10.1111/cod.14558.
35. Arnold AW, Hausermann P, Bach S, Bircher AJ. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology* 2007; 214(1):89-93. doi: 10.1159/000096920.
36. Liu J, Li L-F. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema/baboon syndrome induced by traditional Chinese medicine. *J Cosmet Dermatol* 2022;21:2200-4. doi: 10.1111/jocd.14343.
37. Liu W, Peng L, Chen L, Wan J, Lou S, Yang T, et al. Skin microbial dysbiosis is a characteristic of systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema-like lesions induced by EGFR inhibitor. *Heliyon* 2023;9:e21690. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21690.
38. Zhang H, Xie Z. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by metronidazole suppository. *Contact Dermatitis* 2021;84(6):486-8. doi: 10.1111/cod.13780.
39. Chen B, Jiang X, Chen WC, Qian T, Cheng H, Zhang D, et al. A rare case of musk antihemorrhoids ointment-induced symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Contact Dermatitis* 2020;83(5):409-11. doi: 10.1111/cod.13574.
40. Goessinger EV, Merkel T, Chantraine S, Hartmann K. Extensive allergic contact dermatitis to dexpantenol with distant facial and symmetrical intertriginous involvement: An unusual clinical presentation. *Contact Dermatitis* 2025;92(1):75-7. doi: 10.1111/cod.14693.
41. Coppola R, Santo B, Silipigni S, Panasiti V. Symmetrical drug-related rash and acneiform lesions in a metastatic colorectal cancer patient on cetuximab. *Arch Int J Cancer Allied Sci* 2021;1:1-3. doi: 10.51847/bkUwYBqODX.