




# Eritema pigmentado fixo por anti-inflamatórios não esteroides: Da fisiopatologia à abordagem diagnóstica

*Fixed drug eruption due to non steroidal anti-inflammatory drugs:  
From pathophysiology to diagnostic workup*

Data de receção / Received in: 02/10/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/02/2023

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (x): xx-xx

Inês Machado Cunha<sup>1</sup> , Maria Luís Marques<sup>2</sup> , Eva Gomes<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Imunoalergologia, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugal

Todos os autores, contribuíram para a conceptualização, curadoria de dados, análise formal, supervisão, validação, visualização e redação do rascunho original e redação, revisão do manuscrito final.

## RESUMO

O eritema pigmentado fixo (EPF) é uma reação de hipersensibilidade a fármacos, representando cerca de 22% das reações cutâneas descritas. Encontra-se frequentemente associado a fármacos, em particular os anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões maculares violáceas ou lesões bolhosas, que surgem entre dois dias a uma semana após a exposição inicial ao fármaco, resolvem com hiperpigmentação residual e reaparecem em caso de reexposição. As lesões resultam de uma manifestação de hipersensibilidade tipo IV, caracterizada pela ativação de células T CD8+, que têm um papel preponderante, não só no aparecimento das lesões agudas, como também na recorrência das mesmas. O diagnóstico e identificação do fármaco implicado poderá ser efetuado com recurso a meios complementares de diagnóstico *in vivo* ou *in vitro*, sendo os mais utilizados os testes epicutâneos. Está recomendada a descontinuação imediata do fármaco e o tratamento deverá ser ajustado à apresentação clínica. No caso dos AINE deverá ser efetuada a identificação de alternativas terapêuticas seguras para utilização futura. Esta

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.04.108>

revisão tem por objetivo a atualização de conhecimentos na epidemiologia, patofisiologia, diagnóstico e abordagem terapêutica do EPF causado por AINE.

**Palavras chave:** Diagnóstico, eritema pigmentado fixo, hipersensibilidade a AINE, reatividade cruzada.

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2023.  
Re-use permitted under CC BY 4.0.(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## ABSTRACT

*Fixed Drug Eruption (FDE) is a drug hypersensitivity reaction representing about 22% of all drug skin reactions. It is often associated with drugs, in particular Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). It is characterized by violet macular lesions or bullous lesions, which appear between 2 days to 1 week after initial exposure to the drug, resolve with residual hyperpigmentation and reappear in case of re-exposure. The skin lesions are a manifestation of a type IV hypersensitivity reaction, characterized by CD8+ T cells activation, that play a major role on acute lesions development and its recurrence. The diagnosis and identification of the involved drug can be carried out using in vivo or in vitro tests, in particular epicutaneous tests. Drug discontinuation is recommended and treatment should be adjusted to the clinical presentation. In the case of NSAIDs, the identification of a safe therapeutic alternative must be carried out. This review aims to update knowledge on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach of FDE caused by NSAIDs.*

**Key words:** Cross-reactivity, diagnosis, fixed drug eruption, NSAIDs hypersensitivity.

© Author(s) (or their employer(s)) and Revista Portuguesa de Imunoalergologia 2023.  
Re-use permitted under CC BY 4.0.(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## INTRODUÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

**A**s reações cutâneas a fármacos são eventos adversos muito frequentes com uma incidência reportada de 1-8 % para alguns grupos de fármacos, entre os quais se destacam os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (1-6).

Em doentes hospitalizados a incidência das reações cutâneas é de 2 a 8 %, no entanto a maioria das reações são ligeiras com um predomínio do exantema maculopapular e de urticária (6-11).

O eritema pigmentado fixo (EPF) é frequentemente reportado em estudos de reações cutâneas a fármacos

de países asiáticos e africanos, representando até 22% das reações cutâneas descritas, sendo menos frequente nos estudos europeus (2,3,8-15).

A lista de fármacos que podem causar EPF é extensa, entre os mais vezes implicados encontram-se os antibióticos (sulfamidas, nitroimidazóis, fluoroquinolonas e tetraciclinas) e os AINE, sendo de realçar o paracetamol, salicilatos, piroxicam e o ácido mefenâmico (16-27).

Num estudo realizado em Singapura, os AINE foram identificados como responsáveis em metade dos casos de EPF, sendo o etoricoxibe implicado em 38% dos casos detetados (24).

Também num trabalho retrospectivo tunisino em que foram englobados 41 casos recolhidos ao longo de 14 anos, os AINE representaram 51% dos casos, seguidos dos antibióticos em 24% e analgésicos em 19% (21). No que respeita aos AINE, neste estudo, os mais comumente implicados foram o ácido mefenâmico (24%), seguido do piroxicam (22%) e do paracetamol (17%) (21).

Em Portugal numa série de 52 doentes os AINEs (nimesulide, piroxicam e etoricoxibe) foram os fármacos suspeitos em 90% dos casos e os antibióticos implicados em 29% das reações (28).

Em contrapartida, noutras séries, os AINE representam apenas uma minoria dos casos reportados, havendo um claro predomínio dos antibióticos, como acontece na maior série publicada englobando 450 casos de EPF (20).

Esta variabilidade poderá estar associada a eventuais fatores genéticos, mas será sobretudo afetada pelos padrões de prescrição. Há, no entanto, um provável declínio dos casos associados a antibióticos tradicionalmente relacionados, como o cotrimoxazol, por decréscimo do seu uso, e um aumento de casos associados a AINE. Tal é ilustrado num estudo retrospectivo recente que incluiu 191 doentes com EPF em que o cotrimoxazol foi o fármaco mais vezes implicado (79 casos), mas com decréscimo acentuado ao longo dos anos estudados, seguido do naproxeno com aumento progressivo de casos detetados (67 casos), do ornidazol/metronidazol (10 casos), piroxicam/tenoxicam (9 casos), dipirone (9 casos), etodolac (5 casos) e paracetamol (3 casos) (14,25).

O EPF pode raramente surgir associado à exposição solar ou à ingestão de certos alimentos, como os frutos secos (29,30).

O EPF pode surgir em qualquer idade, mesmo na infância, tendo uma maior frequência entre adultos jovens (11). Não se demonstra, na maior parte dos estudos, um predomínio do género feminino, ao contrário de outras reações de hipersensibilidade a fármacos (10,11,18,20,21).

Como em outros tipos de reações de hipersensibilidade retardada por fármacos, também no caso da EPF foi

possível estabelecer a associação com certos haplótipos HLA e fármacos específicos, sendo exemplo o HLA-B22 com AINE como a feprazona e o HLA-A30 com o cotrimoxazol (31,32).

## ASPETOS CLÍNICOS E PATOFISIOLOGIA

O EPF manifesta-se entre dois dias a uma semana após a exposição inicial ao fármaco e no caso de reexposição pode reaparecer 30 minutos a 8 horas após o contacto (33). Em alguns casos, devido ao período refratário, algumas reexposições poderão não estar associadas ao reaparecimento de lesões (33,34).

Tendo em conta a apresentação clínica e morfologia das lesões o EPF poderá classificar-se em localizado pigmentado (o mais comum), localizado bolhoso, o não pigmentado, o EPF generalizado e o EPF bolhoso generalizado (apresentação rara a necessitar de diagnóstico diferencial com síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (16-22, 33-35).

Mais frequentemente o EPF apresenta-se como lesões maculares ou em placa arredondadas/ovaladas, bem circunscritas e de coloração avermelhada/violácea na pele ou nas mucosas, como o apresentado na Figura 1 (16-22). As suas dimensões variam, podendo atingir os 10 mm de diâmetro (36). Alguns doentes poderão referir dor, prurido e sensação de queimadura no local das lesões (36). Poderá apenas surgir uma lesão, sendo um EPF localizado, ou se surgirem várias será um EPF generalizado (54).

Raramente, sobreposta à lesão macular poderá existir a formação de bolha, dando origem à variante EPF bolhoso, como o apresentado na Figura 2 que, caso se estenda para além de três áreas corporais (cabeça, pescoço, tronco, membros superiores, membros inferiores e genitais), se classifica como EPF bolhoso generalizado (34,35).

Em casos de envolvimento cutâneo mais extenso podem também surgir outras queixas, como febre, náusea,

mal-estar geral, artralgias, dor abdominal, diarreia e disúria (19-21, 33).

Após o episódio agudo a maior parte das lesões resolve, deixando uma hiperpigmentação residual pós inflamatória que poderá durar entre semanas a meses (33,34,36). No EPF não pigmentado esta característica não se verifica, existindo uma resolução da lesão em 2- 3 semanas sem hiperpigmentação residual (33).



**Descrição do caso:** Homem, 37 anos, observado por referir 2 episódios de aparecimento de lesão macular violácea na superfície flexora do antebraço esquerdo cerca de 6h após a toma de etoricoxibe 60 mg.

**Figura 1.** Eritema pigmentado fixo localizado



**Descrição do caso:** Mulher, 57 anos, observada por referir 2 episódios de aparecimento de lesões bolhosas na região inframamária cerca de 24h após a toma de metamizol 575 mg.

**Figura 2.** Eritema pigmentado fixo bolhoso localizado

O EPF pode ocorrer em qualquer região da pele e/ou mucosas (26). As localizações mais comuns das lesões são os membros superiores e lábios (26,27). É, também, frequente o envolvimento de regiões da pele com menor espessura, como a região genital e perianal, e regiões previamente fragilizadas por trauma, picada de inseto ou outro tipo de lesões cutâneas (26,27).

No caso dos AINE, parece que este padrão também se verifica, sendo que numa série de casos 67% dos doentes apresentaram lesões nos membros superiores e lábios (26,27).

Alguns autores sugerem a possibilidade de associação entre o fármaco causador e a presença de lesões em localização ou com morfologia específicas, nomeadamente a implicação do naproxeno em reações com aparecimento de lesões da mucosa labial e do paracetamol no aparecimento de lesões bolhosas (26-28).



**Descrição do caso:** Mulher, 27 anos, observada por referir 3 episódios reprodutíveis de aparecimento de lesão macular violácea na região da virilha cerca de 12h após a toma de nimesulide 100 mg. Foram executados testes epicutâneos com nimesulide a 1%, 5% e 10 % no dorso da doente e nimesulide a 5% e 10% na região da virilha. Na leitura dos testes epicutâneos às 72h verificada positividade para nimesulide a 10% na região da virilha, com recrudescimento de lesão macular, delimitada. Os restantes testes aplicados, foram negativos.

**Figura 3.** Aplicação de teste epicutâneos com recrudescimento de lesão de eritema pigmentado fixo

O EPF é uma manifestação de hipersensibilidade retardada tipo IV em que as células T CD8<sup>+</sup> epidérmicas têm um papel fundamental na patogenia das lesões (37). Nas primeiras horas após exposição sistémica ao fármaco ocorre ativação das células T CD8<sup>+</sup> e são libertados mediadores citotóxicos que promovem lesão local (37-39). Numa fase mais tardia existe o recrutamento de células T CD4<sup>+</sup> e de neutrófilos que amplificam a resposta inflamatória (39).

Após descontinuação do fármaco implicado inicia-se um processo de reconstrução tecidual, sendo que a fagocitose da melanina por parte dos macrófagos dérmicos nos locais das lesões explica o aparecimento de manchas residuais hiperpigmentadas que se podem manter durante vários dias/semanas (40). Durante a regeneração dos queratinócitos é libertada IL-15 que leva à formação de células T CD8<sup>+</sup> de memória implicadas na recorrência das lesões aquando nova exposição ao fármaco implicado (40).

## INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

As características das lesões, a associação temporal das mesmas com a administração de fármacos AINE e os episódios recorrentes aquando de reexposição a AINE tornam o diagnóstico de EPF provável, devendo o mesmo ser confirmado usando meios complementares de diagnóstico e após exclusão de outros diagnósticos possíveis (16,17,33).

As lesões de EPF podem assemelhar-me a outras patologias cutâneas, pelo que na observação de um doente será necessário ter em conta vários diagnósticos diferenciais. Para diferenciação é importante uma caracterização minuciosa da história clínica, descrição da morfologia e extensão das lesões e avaliar a presença de queixas sistémicas (15,16,21,33,36).

De acordo com a manifestação clínica do EPF, a Tabela I apresenta os diagnósticos diferenciais mais comuns.

**Tabela I.** Diagnósticos diferenciais do EPF

Fenótipo do EPF	Diagnóstico diferencial
EPF localizado	Fito fotodermatose (33,36)
	Dermatite de contacto (33,36)
	Reação a picada de inseto (33,36)
EPF generalizado	Eritema multiforme (33,36)
	Líquen plano (33,36)
EPF localizado bolhoso	Infeção por HSV (33,36)
	Estomatite aftosa (33,36)
	Doença de Behçet (33,36)
EPF generalizado bolhoso	Pênfigo vulgar (33,36)
	Penfigoide bolhoso (33,36)
	Síndrome de Steven-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (33,36)
	Síndrome estafilocócica de pele escaldada (33,36)
	Pseudoporfiria (33,36)

Nota: Esta tabela foi criada pelos autores tendo em conta a informação disponível nas diferentes referências identificadas

## Testes epicutâneos

Na investigação de reações cutâneas tardias, a realização dos testes epicutâneos deve ser sempre ponderada tendo em conta a facilidade, rapidez e segurança da sua execução (21,22, 41-46).

Estes testes consistem na aplicação do alergénio suspeito em oclusão na pele, segundo condições padronizadas (44-46). O teste deverá ser efetuado no mínimo 4 semanas e idealmente até 1 ano após o episódio agudo (46).

No eritema pigmentado fixo, por norma utiliza-se o fármaco suspeito na sua formulação em pó, dissolvido em vaselina (47,48). As concentrações utilizadas variam de acordo com o fármaco implicado, sendo as mais usuais 10%, mas que podem variar entre 1%-20% (45,46). As concentrações mais comuns em uso, reportadas na literatura consultada, para os testes epicutâneos com AINE estão compilados na Tabela I. Alguns autores utilizam

também fármacos quimicamente semelhantes, para avaliar a presença de reatividade cruzada, embora a sua realização dependa do número e tamanho das lesões hiperpigmentadas residuais (47-51). Na literatura, relativamente aos AINE, estão descritos casos de reatividade cruzada entre piroxicam com tenoxicam e meloxicam e ácido mefenâmico com diclofenac, embora os últimos pertençam a classes de fármacos quimicamente distintas (42,51,52).

A aplicação do teste epicutâneo deverá ser feita na lesão hiperpigmentada residual e no dorso, em região de pele não envolvida na reação, funcionando como um controlo (44-46).

A leitura dos testes deverá ser efetuada às 48h, 72h e por vezes aos 7 dias (44-46). A interpretação de resultados deverá ser efetuada segundo as *guidelines* do grupo de investigação em dermatite de contacto, sendo consideradas positivas se existe eritema infiltrativo da lesão hiperpigmentada (44).

Os testes epicutâneos no EPF apresentam uma sensibilidade de 40-60%, mas um resultado negativo não excluiu o diagnóstico (47,48). Os falsos negativos podem estar associados a fraca penetração do fármaco na pele ou à necessidade de o fármaco ser metabolizado (44-46).

### Prova de provocação oral

A realização de prova de provocação oral (PPO) com o fármaco implicado é o *gold standard* para estabelecimento do diagnóstico e poderá ser proposta nos casos em que o teste epicutâneo seja negativo (52,53). A sua realização deverá ser ponderada caso a caso, estando contraindicada nos casos de eritema pigmentado fixo generalizado bolhoso pelo risco de progressão das lesões para quadros clínicos mais graves com eventual risco vital (52,53).

A execução da PPO como teste de diagnóstico deverá ser feita pelo menos quatro semanas após a última reação e consiste na administração gradual do fármaco suspeito (33).

Existem diversos protocolos em uso, não havendo *guidelines* consensuais. Alguns autores defendem PPO com

duração de um dia com doses sucessivamente crescentes de 25% a 100% da dose recomendada e outros defendem administração de 25% da dose recomendada num primeiro dia, e na ausência de reação, progredir nos dois dias seguintes para 100% da dose recomendada (33,52).

A prova é considerada positiva se existir recrudescimento das lesões hiperpigmentadas ou início de novas lesões nas 24h subsequentes à PPO (33,52).

### Estudos laboratoriais

A utilidade diagnóstica da execução de testes laboratoriais para o diagnóstico de EPF, nomeadamente o teste de transformação linfocitária (TTL) e o teste de libertação de interferão gama, continuam a estar em discussão, já que os resultados encontrados são contraditórios (54-56). Estes testes não se encontram ainda validados e na literatura existem apenas resultados referentes a casos clínicos individuais (54-56).

Nos raros casos clínicos referentes à utilidade do TTL no diagnóstico de EPF causado por fármacos, apenas dois envolvem AINE (54,55). Em ambos os casos, EPF generalizado e eritema fixo não pigmentado associados a etoricoxibe e paracetamol, respetivamente o TTL demonstrou resultados positivos para os fármacos testados, mas, como referido este resultado não foi corroborado com o recurso a outra técnica de diagnóstico (54,55).

Kaplan e associados decidiram avaliar e comparar o uso de testes epicutâneos com a avaliação da libertação de interferão gama em doentes com suspeita de reações cutâneas de hipersensibilidade a fármacos. Foram incluídos um total de 51 doentes, 4 doentes com EPF (56). Em todos os doentes os testes epicutâneos foram negativos e apenas 15,6% apresentaram resultados positivos para o ensaio de libertação de interferão gama, sendo que a probabilidade de resultados positivos foi superior nos doentes com EPF (56).

Os testes identificados, no futuro poderão revelar-se de particular interesse na investigação do EPF, em especial nas formas bolhosas; neste momento carecem ainda da necessidade de validação.

**Tabela 2.** Concentrações recomendadas para testes epicutâneos com AINE

Classe farmacológica	Fármaco	Concentração
<b>Derivados ácido antranílico</b>	Ácido mefenâmico	–
	Etofenamato	5% (53)
<b>Derivados ácido acético</b>	Aceclofenac	–
	Diclofenac	0,1%-2% (53) 1%-10% (47,48)
	Bendazac	–
<b>Derivados ácido propiónico</b>	Cetoprofeno	1-10% (47,48,53)
	Dexcetoprofeno	–
	Dexibuprofeno	–
	Flurbiprofeno	1%-5% (53)
	Fenoprofeno	1%-5% (53)
	Ibuprofeno	5% (53)
	Naproxeno	1%-5% (47,48) 2%-10% (45-53)
<b>Derivados pirazolónicos</b>	Fenilbutazona	1%-10% (45;53)
	Metamizol	10%-50% (45,47,48,53)
	Azapropazona	–
<b>Derivados indol e endeno</b>	Acemetacina	–
	Etodolac	–
	Indometacina	1%-5% (47, 48, 53)
	Proglumetacina	–
<b>Oxicans</b>	Lornoxicam	5%-10% (47,48)
	Meloxicam	1% <sup>53</sup> ; 5-10% (47,48)
	Piroxicam	0,5%-1% (53) 1-10% (47,48)
	Tenoxicam	0,5-1% (53) 5%-10% (47,48)
<b>Derivados sulfanilamídicos</b>	Nimesulida	1%-10 % (47,48) 5%-10% (45)
<b>Inibidores seletivos COX 2</b>	Calecoxibe	10% (45,47,48,53)
	Etoricoxibe	10% (45)
	Parecoxibe	10% (45)
	Valdecoxibe	1-10% (45,53)
<b>Paracetamol</b>	Para-aminofenol	5% (53)

Nota: Esta tabela foi criada pelos autores tendo em conta a informação disponível nas diferentes referências identificadas.



### **Biópsia cutânea**

A biópsia da lesão cutânea como meio de diagnóstico está indicada em casos que suscitem dúvida diagnóstica. Histologicamente está descrito atingimento da epiderme e das camadas superiores da derme, nomeadamente degeneração da camada basal epidérmica, espongirose, necrose dos queratinócitos, degeneração pigmentar e infiltrado perivascular linfocítico/eosinofílico, sendo estes achados compatíveis com o diagnóstico, mas não patognomónicos (29,39,52).

### **TRATAMENTO E ORIENTAÇÃO**

O tratamento adequado das lesões depende da apresentação e extensão das mesmas. Em todos os doentes está recomendada a descontinuação imediata do fármaco suspeito pela possibilidade do aparecimento de novas lesões ou apresentação generalizada de maior gravidade (33,34,36,52). Em algumas séries de casos em que foi utilizada prova de provocação oral para diagnóstico do EPF, após a reexposição, alguns doentes desenvolveram novas lesões em outras localizações e, por vezes, desenvolveram EPF bolhoso (21,23), no entanto os dados existentes não permitem quantificar de forma exata o risco associado a uma nova reexposição.

Os EPF localizados normalmente são uma entidade benigna e autolimitada. Nestes casos, para o tratamento de lesões poderão ser utilizados corticoides tópicos. Nas lesões localizadas bolhosas, se existir perda da integridade cutânea e consequentemente ulceração, poderão ser utilizadas compressas humedecidas para promover a reepitilização (33,34,36,52).

Os EPF generalizados podem ser ameaçadores de vida, com uma taxa de mortalidade que pode atingir os 20% (34). Estes doentes, dado a perda de integridade cutânea, risco de instabilidade hemodinâmica e risco infeccioso, deverão ser internados em unidades de cuidados intensivos ou em unidades especializadas em tratamento de queimados, como nos casos de SSJ/ NET (34,35). No caso particular do EPF generalizado bolhoso poderá ser ne-

cessário tratamento sistémico com corticoide e, em alguns casos, o uso de ciclosporina apresentou efeitos benéficos (34,35). Nos locais de lesão poderão ser aplicadas compressas com soluções antissépticas (36). Adicionalmente, uma vez que os doentes poderão apresentar-se com hipovolemia, distúrbios hidroeletrólíticos e perda da regulação da temperatura corporal, deverão ser mantidos cuidados gerais de suporte: fluidoterapia, manutenção da temperatura ambiente entre 25°C e 30°C, aporte dietético adequado e controlo da dor (36).

Após resolução da fase aguda, o doente deverá ser reencaminhado à consulta de Imunoalergologia para estudo diagnóstico e investigação de alternativa terapêutica segura (9,11,53).

Até conclusão do estudo é recomendada evicção de todos os AINE pelo risco de reatividade cruzada entre substâncias quimicamente semelhantes (34,36,53).

Neste processo, para o EPF não existem protocolos consensuais. Numa primeira abordagem, poderão ser utilizados os testes epicutâneos aplicados no local das lesões remanescentes, já tendo sido identificada reatividade cruzada entre fármacos do mesmo grupo, como o piroxicam e o meloxicam, mas também entre fármacos de classes distintas mas com estrutura semelhante (42,47,48). Os testes epicutâneos podem também ser realizados com fármacos alternativos, mas o *gold standard* será a execução da prova de provocação oral, sendo recomendado o uso de AINE quimicamente diferentes do implicado, de preferência após resultado negativo nos testes epicutâneos (53).

O conhecimento da possibilidade de reatividade cruzada é importante para o correto aconselhamento dos doentes, de forma a evitar recorrência (53).

### **CONCLUSÃO**

O EPF é uma manifestação comum de reação de hipersensibilidade a fármacos, nomeadamente AINE. O diagnóstico é fundamentalmente clínico, sendo que no caso dos AINE além das lesões pigmentadas fixas clássi-



cas localizadas nas extremidades, poderá existir também o aparecimento de lesões bolhosas e envolvimento das mucosas. O tratamento deve ter em conta o tipo de lesões e a sua extensão, não esquecendo que no caso de EPF bolhoso generalizado existe associada uma taxa de mortalidade relevante.

O envio dos doentes à consulta de Imunoalergologia é fundamental para execução de procedimentos de diagnóstico, como testes epicutâneos e testes de provocação, de forma a estabelecer um diagnóstico e aconselhamento de fármaco alternativo para utilização futura.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

### ORCID

Inês Machado Cunha  0000-0002-8898-5232

Maria Luís Marques  0000-0003-2241-7889

Eva Gomes  0000-0001-8956-9145

### Autora correspondente:

Inês Machado Cunha

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar Universitário do Porto

Largo do Professor Abel Salazar

4099-001, Porto, Portugal

E-mail: [inesrjmcunha@gmail.com](mailto:inesrjmcunha@gmail.com)

### REFERÊNCIAS

- Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Medical Clinics of North America* 2010;94(4):711-25. doi:10.1016/j.mcna.2010.04.001.
- Naldi L, Crotti S. Epidemiology of cutaneous drug-induced reactions. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(2):207-218. PMID: 24819642.
- Drago F, Cogorno L, Agnoletti AF, Ciccarese G, Parodi A. A retrospective study of cutaneous drug reactions in an outpatient population. *Int J Clin Pharm* 2015;37(5):739-43. doi:10.1007/s11096-015-0134-z.
- Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1018-22. doi:10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x.
- Bigby M. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1986;256(24):3358-63. doi:10.1001/jama.256.24.3358.
- Chen C-J, Cheng C-F, Lin H-Y, Hung S-P, Chen W-C, Lin M-S. A comprehensive 4-year survey of adverse drug reactions using a network-based hospital system: Hospital-based adverse reaction reporting system. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012;37(6):647-51. doi:10.1111/j.1365-2710.2012.01359.x.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137(6):765-70. PMID: 11405768.
- Borch J, Andersen K, Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology. *Acta Derm Venereol* 2006;86(6):523-7. doi:10.2340/00015555-0153.
- Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003;2(3):278-99. PMID: 12848112.
- Patel R, Marfatia Y. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(4):430. doi:10.4103/0378-6323.42883.
- Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. *Tunis Med* 2012;90(1):45-50. PMID: 22311448.
- Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: A survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136(7). doi:10.1001/archderm.136.7.849.
- Peter JG, Lehloeny R, Dlamini S, et al. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: A global perspective on the science and art of current practice. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017;5(3):547-563. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.025.
- Sharma R, Dogra D, Dogra N. A study of cutaneous adverse drug reactions at a tertiary center in Jammu, India. *Indian Dermatol Online J* 2015;6(3):168. doi:10.4103/2229-5178.156384.
- Lee A-Y. Fixed Drug Eruptions: Incidence, Recognition, and Avoidance. *American Journal of Clinical Dermatology* 2000;1(5):277-85. doi:10.2165/00128071-200001050-00003.
- Korkij W, Soltani K. Fixed drug eruption. A brief review. *Arch Dermatol* 1984;120(4):520-4. PMID: 6231004.
- Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine: Fixed drug eruptions*. 6th ed. McGraw-Hill; 2003.
- Jhaj R, Chaudhary D, Asati D, Sadasivam B. Fixed-drug eruptions: What can we learn from a case series? *Indian J Dermatol* 2018; 63(4):332. doi:10.4103/ijid.IJD\_481\_17.

19. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol* 2006;45(8):897-908. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02853.
20. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases: Drugs that cause fixed drug eruptions. *International Journal of Dermatology* 1998;37(11):833-38. doi:10.1046/j.1365-4362.1998.00451.x
21. Ben Fadhel N, Chaabane A, Ammar H, et al. Clinical features, culprit drugs, and allergology workup in 41 cases of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 2019;81(5):336-40. doi:10.1111/cod.13351.
22. Shiohara T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests: Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009;9(4):316-21. doi:10.1097/ACI.0b013e32832cda4c.
23. Rahman MH. Fixed drug eruption in Bangladeshi population: confirmed by provocative test. *Int J Dermatol* 2014;53(2):255-8. doi:10.1111/ijd.12197.
24. Heng YK, Yew YW, Lim DSY, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(8):1539-44. doi:10.1111/jdv.12919.
25. Özkaya E. Changing trends in inducer drugs of fixed drug eruption: a 20-year cross-sectional study from Turkey: Correspondence. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2018;16(4):474-6. doi:10.1111/ddg.13468.
26. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. *Eur J Dermatol* 2000;10(4):288-91. PMID: 10846256.
27. Sharma VK, Dhar S, Gill AN. Drug related involvement of specific sites in fixed eruptions: A statistical evaluation. *The Journal of Dermatology* 1996;23(8):530-4. doi:10.1111/j.1346-8138.1996.tb02646.x.
28. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in. *Pediatr Dermatol* 1995;12(2):178-83. doi:10.1111/j.1525-1470.1995.tb00149.x.
29. Raison-Peyron N. "Cutaneous adverse drug reactions" are not always drug-induced. *European Journal of Dermatology* 2013;23(4):439-42. doi:10.1684/ejd.2013.2055.
30. Alves JVP, António AM, Matos D, Coelho R, Serrano P, Bártolo E. Fixed eruption induced by sunlight: Correspondence. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2015;13(6):578-9. doi:10.1111/ddg.12593.
31. Özkaya-Bayazit E, Akar U. Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfamethoxazole: Evidence for a link to HLA-A30 B13 Cw6 haplotype. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;45(5):712-17. doi:10.1067/mjd.2001.117854.
32. Pellicano R, Ciavarella G, Lomuto M, Di Giorgio G. Genetic susceptibility to fixed drug eruption: Evidence for a link with HLA-B22. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994;30(1):52-4. doi:10.1016/S0190-9622(94)70007-9.
33. Flowers H, Brodell R, Brents M, Wyatt JP. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. *South Med J* 2014;107(11):724-7. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000195.
34. 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. doi: 10.1007/s40257-020-00505-3.
35. Oliveira C, Rodrigues MA, Cunha Velho G. Multifocal bullous fixed drug eruption. *Acta Med Port* 2022 Feb 28. doi: 10.20344/amp.16519. Epub ahead of print. PMID: 35225773.
36. Ozkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 Mar;6(3):181-8. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06491.x. Epub 2007 Dec 10. Erratum in: *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 May;6(5):430. PMID: 18076661.
37. Shiohara T, Mizukawa Y. Fixed drug eruption: a disease mediated by self-inflicted responses of intraepidermal T cells. *Eur J Dermatol* 2007;17(3):201-8. doi:10.1684/ejd.2007.0149.
38. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, et al. Direct evidence for interferon-gamma production by effector-memory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. *Am J Pathol* 2002;161(4):1337-47. doi:10.1016/s0002-9440(10)64410-0.
39. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1230-8. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08516.x.
40. Khalil S, Bardawil T, Kurban M, Abbas O. Tissue-resident memory T cells in the skin. *Inflamm Res* 2020;69(3):245-54. doi:10.1007/s00011-020-01320-6.
41. Kanwar AJ, Bharija SC, Singh M, Belhaj MS. Ninety-eight fixed drug eruptions with provocation tests. *Dermatology* 1988;177(5):274-9. doi:10.1159/000248578.
42. Ben Romdhane H, Ammar H, Ben Fadhel N, et al. Piroxicam-induced fixed drug eruption: Cross-reactivity with meloxicam. *Contact Dermatitis* 2019;81(1):24-6. doi:10.1111/cod.13225.
43. Woodruff CM, Botto N. The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022 Jun;62(3):548-61. doi: 10.1007/s12016-022-08924-2.
44. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015 Oct;73(4):195-221. doi: 10.1111/cod.12432.
45. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. The ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Skin test concentrations for systemically

- administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-12. doi: 10.1111/all.12142.
46. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. *Contact Dermatitis* 2022 May;86(5):344-56. doi: 10.1111/cod.14063.
47. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions-a 20-year review. *Contact Dermatitis* 2011;65(4):195-201. doi:10.1111/j.1600-0536.2011.01946.x.
48. Calvão J, Figueiredo C, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions: a 12-year retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022 Oct;36(10):e770-e772. doi: 10.1111/jdv.18290.
49. A Y. Topical provocation in 31 cases of fixed drug eruption: change of causative drugs in 10 years. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 258-60. doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05739.
50. Oliveira H, Robalo M, Fernandes B, Gonçalo M, Figueiredo A. Topical provocation in 9 cases of fixed drug eruption due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 2000; 42: s30.
51. Oliveira H S, Gonçalo M, Reis J P, Figueiredo A. Fixed drug eruption to piroxicam. Positive patch tests with cross-sensitivity to tenoxicam. *J Dermatol Treat* 1999; 10: 209-12.
52. Zedlits S, Linzbach L, Kauffmann R, Boehncke WH. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis* 2002; 46:352-3. doi: 10.1034/j.1600-0536.2002.460606.
53. Borges M. Clinical management of nonsteroidal antiinflammatory drug hypersensitivity. *WAO Journal* 2008;1:29Y33. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181625db2.
54. Lefevre MA, Mosnier A. A case of paracetamol-induced nonpigmented fixed drug eruption confirmed by a lymphocyte transformation test. *Eur J Dermatol* 2022 Jan 1;32(1):154-6. English. doi: 10.1684/ejd.2022.4214.
55. Movsisyan M, Fiandor A, González-Muñoz M, Quirce S, Bellón T, Hakobyan A, Marques-Mejias MA, Domínguez-Ortega J, Cabañas R. The lymphocyte transformation test is useful in the diagnosis of fixed drug eruption induced by etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019 Aug;29(4):307-9. doi: 10.18176/jiaci.0384.
56. Kaplan Y, Goldberg I, Sprecher E, Slodownik D. Patch testing versus interferon-gamma release assay in evaluation of drug eruptions. *Fundam Clin Pharmacol* 2022 Apr;36(2):414-20. doi: 10.1111/fcp.12733.