



Interdisciplinary

LINKSCIENCEPLACE

DOI: 10.17115

ISSN: 2358-8411

Scientific Journal

Interdisciplinary Scientific Journal. ISSN: 2358-8411

Nº 6, volume 5, article nº 30, December 2018

D.O.I: <http://dx.doi.org/10.17115/2358-8411/v5n6a30>

Accepted: 18/08/2018 Published: 30/12/2018

VIII SEMINÁRIO E IV CONGRESSO INTERDISCIPLINAR DIREITO E MEDICINA
CUIDADOS PALIATIVOS – 20 A 22 DE AGOSTO DE 2018 – ITAPERUNA

PHENOBARBITAL-INDUCED ERYTHEMA MULTIFORM: CASE REPORT

ERITEMA MULTIFORME INDUZIDO POR FENOBARBITAL: RELATO DE CASO

Matheus Teixeira Tinoco Rodrigues¹
Graduando em Medicina.

Gabriela Coutinho Chequer Cabral²
Graduanda em Medicina.

Ivis Andrea Marques Ferro³
Graduanda em Medicina.

Mariana Guardone Guimarães⁴
Médica dermatologista. Mestranda em Medicina/Biomedicina Docente do curso de Medicina.

Hideliza Lacerda Tinoco Boechat Cabral⁵
Doutoranda e mestra em Cognição e Linguagem – UENF. Docente dos cursos de Direito e
Medicina.

Abstract

This article discusses a case report in which the patient is affected by a cutaneous reaction identified as erythema multiforme after the use of the drug phenobarbital.

¹ Universidade Iguazu – Campus V, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Medicina, Itaperuna-RJ, matheustr@gmail.com

² Universidade Iguazu – Campus V, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Medicina, Itaperuna-RJ, gabrielachequer@hotmail.com

³ Universidade Iguazu – Campus V, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Medicina, Itaperuna-RJ, ivis_amf@hotmail.com

⁴ Universidade Iguazu – Campus V, Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Medicina, Itaperuna-RJ, marigguimaraes@hotmail.com

⁵ Universidade Iguazu – Campus V, Faculdade de Ciências Jurídicas e Sociais Aplicadas, Curso de Direito, Itaperuna-RJ. Doutoranda do PGCL, Centro de Ciências do Homem, UENF. Agradeço à CAPES pelo apoio financeiro às pesquisas científicas do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Cognição e Linguagem da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. E-mail: hildeboechat@gmail.com

Erythema multiforme is an acute, inflammatory alteration that occurs with erythematous and vesicullulosus papular lesions. This case report highlights the importance of the dermatological clinical examination associated with the patient's history for a diagnosis and early treatment, and emphasizes the importance of the patient to use any medication always guided by a professional.

Keywords: phenobarbital; erythema multiforme; diagnosis; treatment.

Resumo

Este artigo aborda um relato de caso no qual o paciente é acometido por uma reação cutânea identificada como eritema multiforme após uso do medicamento fenobarbital. O eritema multiforme é uma alteração inflamatória, aguda, que cursa com lesões papulosas eritematosas e vésico- bolhosas. Através desse relato de caso ressalta-se a importância do exame clínico dermatológico associado a história do paciente para um diagnóstico e tratamento precoce, além disso reforça-se a importância de o paciente fazer uso de qualquer medicamento sempre orientado por um profissional.

Palavras-chave: fenobarbital; eritema multiforme; diagnóstico; tratamento.

INTRODUÇÃO

A maior exposição a fármacos têm aumentado a incidência de reações cutâneas adversas medicamentosas (Morsy, Taha, Nigm, Shahin & Youssef, 2017). O fenobarbital é um barbitúrico muito usado na prevenção de crises convulsivas, por ser um medicamento muito conhecido entre os profissionais, de baixo custo e com boa resposta terapêutica. No entanto, não tem sido considerado um medicamento de primeira linha, pois existem ainda muitas limitações terapêuticas para tipos específicos de crise convulsiva e pelo alto risco de provocar reações adversas graves (Medeiros, 2014). As reações cutâneas pelo uso do medicamento, apesar de não serem os efeitos adversos mais comuns, precisam de uma atenção especial.

O eritema multiforme, a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são classificadas como reações adversas cutâneas graves. Essas doenças podem apresentar manifestações clínicas variadas, com diferentes níveis de gravidades; desde poucas lesões e pouco ou nenhum acometimento de mucosas, como nas formas brandas de eritema multiforme(EM menor) até lesões graves, disseminadas, com acometimento de mucosas, como nas formas graves de eritema multiforme (EM major), ou ainda reações mucocutâneas agudas e

potencialmente fatais, com necrose extensiva e desprendimento da epiderme, como na Síndrome de Stevens-Jhonson e Necrólise Epidérmica Tóxica. (Morsy et al., 2017).

Com relação ao eritema multiforme, a literatura relata inúmeros agentes causadores, sendo eles alguns vírus como enterovírus, adenovírus, influenza, poliomielite, herpes vírus e principalmente o vírus do herpes simples, além de outros agente infecciosos como parasitas e bactérias que são menos comuns. Também são descritos doenças reumatológicas, vacinação contra hepatite B, perfumes, temperos e aditivos alimentares. Algumas drogas também são descritas como agentes etiológicos comuns nessa patologia, dentre elas estão antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e sulfonamidas, barbitúricos como o fenobarbital, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroidais, alopurinol entre outros medicamentos. Há ainda casos idiopáticos, provavelmente causados por infecções subclínicas pelo herpesvírus simples ou por Mycoplasma. (Carneiro, Segundo, Leal, Vasconcelos & Cardoso, 2008).

A fisiopatologia do eritema multiforme não é bem definida, porém há indícios da existência de hipersensibilidade possivelmente mediadas por linfócitos T citotóxicos e por células mononucleares que levam a apoptose dos ceratinócitos, os quais apresentam antígenos derivados de drogas presentes em suas superfícies. (Carneiro et al., 2008).

O eritema multiforme inicialmente apresenta-se com lesões eritematosas, que se expandem de forma centrífuga. Com a evolução, nota-se a presença de lesão típica denominada “lesão em alvo”, com vesículas e bolhas no centro da pápula. As lesões apresentam cronologia variada, porém a simetria é constante. O acometimento preferencialmente ocorre em dorso das mãos e dos pés e face extensora dos membros, em alguns casos pode haver comprometimento de mucosas. Possui maior incidência de acometimento na segunda e terceira décadas de vida, podendo, entretanto, acometer crianças e idosos (Azulay, 2017).

Existem duas formas clínicas possíveis de evolução do eritema multiforme: forma branda (EM minor), nesta há pouco ou nenhum acometimento das mucosas. Em geral, a erupção fica limitada aos membros e à face; e a forma grave (EM major), que na maioria dos casos ocorre como reação a algum fármaco, sempre com

acometimento das mucosas, as lesões são mais graves, disseminadas, com tendência a formar lesões confluentes e bolhosas. Geralmente há sinais e sintomas sistêmicos, como febre e prostração. (Fitzpatrick, 2011)

A histopatologia é inespecífica, porém nota-se a presença de espongirose, infiltrados perivasculares de células mononucleares, degeneração da camada basal e bolhas subepidérmicas com eventual necrose. Nos casos graves pode haver necrose de toda a epiderme, como se observa na necrólise epidérmica tóxica. (Azulay, 2017).

A apresentação clínica típica sugere o diagnóstico, por este motivo é de fundamental importância uma anamnese cuidadosa, visando identificar o agente causal. Pode-se considerar assim, como diagnósticos diferenciais o penfigoide bolhoso, urticária policíclica, síndrome de Behçet e necrólise epidérmica tóxica (Azulay, 2017).

Por se tratar de uma doença autolimitada, o eritema multiforme deve ser conduzido com sintomáticos (hidratação, compressas, banhos) e em caso de sinais de infecções secundárias pode ser instituído a antibioticoterapia. Em alguns casos está indicado o uso de corticoesteroides no início do quadro. Há evolução de cura para quase todos os casos, exceto nas situações de comprometimento visceral com possível evolução fatal (Azulay, 2017).

1. Relato de caso

A.R., 83 anos de idade, masculino, mecânico aposentado, procurou Unidade de Pronto Atendimento com aparecimento súbito de máculas eritematosas pruriginosas em membros superiores acompanhada de febre intermitente, dor e edema. Inicialmente, por suspeita de arbovirose, o paciente foi liberado para tratamento ambulatorial com sintomáticos, sendo instituído uso de Dipirona para controle da febre, hidratação oral e orientação para retorno em caso de piora do quadro. Paciente evoluiu sem melhora e procurou atendimento do Hospital São José do Avaí (HSJA) com febre persistente, presença de máculas eritematosas agora difusas pelo corpo principalmente em membros superiores e inferiores próximas às articulações, edema importante de extremidades dos membros superiores e sem melhora da dor e prurido (Fotografia 1, 2, 3, 4, 5 e 6). Foi internado para investigação e avaliação pelo setor de Dermatologia.



Fotografia 01 – máculas eritematosas e edema na palma da mão esquerda, principalmente em região distal de todos os quirodáctilos.

Fonte: Autoria própria, HSJA



Fotografia 02 – máculas eritematopurpúricas em região ventral de punho esquerdo.

Fonte: Autoria própria, HSJA



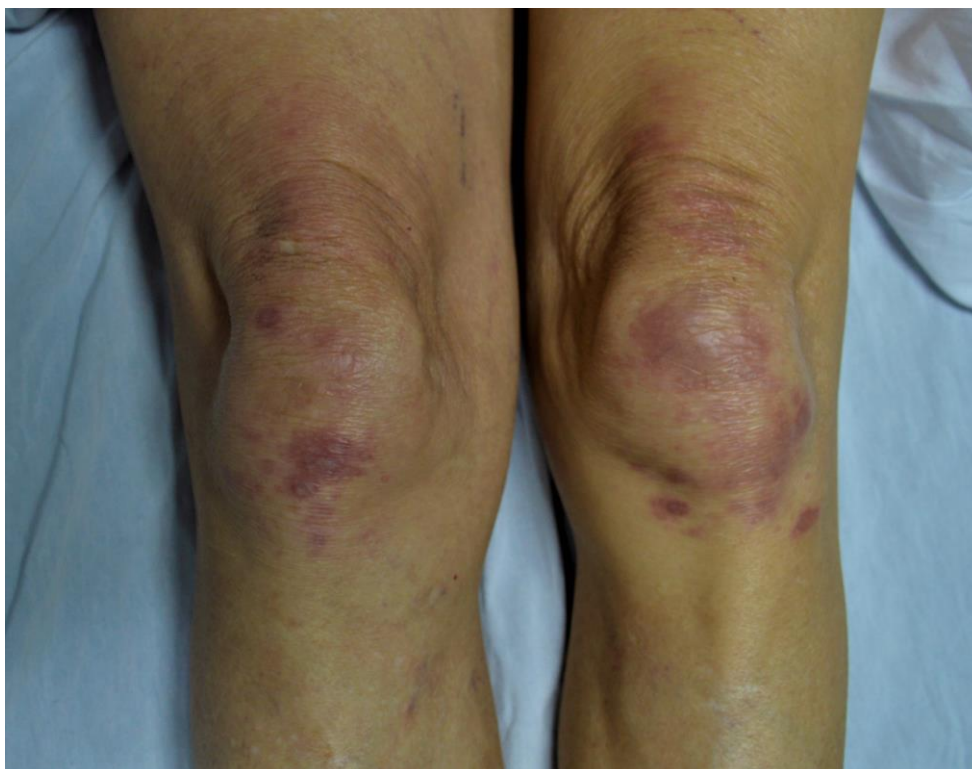
Fotografia 03 – placas eritematosas, algumas com vesículas no centro distribuídas em região torácica posterior.

Fonte: Autoria própria, HSJA



Fotografia 04 – placas eritematosas com vesículas central no dorso

Fonte: Autoria própria, HSJA



Fotografia 05 – máculas eritematopurpúricas com vesículas no centro da lesão em ambos joelhos.

Fonte: Autoria própria, HSJA



Fotografia 06 – máculas eritematosas em dorso do pé esquerdo.

Fonte: Autoria própria, HSJA

Durante a anamnese detalhada observou-se que o paciente estava sob investigação de recentes episódios de perda da consciência com duração de cerca de um minuto seguido de leve torpor e, por vezes, fala confusa. Há cerca de um ano, realizou doppler de carótidas, demonstrando obstrução carotídea, sendo iniciado tratamento com AAS e Cilostazol. Há cerca de quatro meses os episódios de ausência tornaram-se mais frequentes, e o paciente foi submetido a avaliação pelo cirurgião vascular o qual manteve o tratamento medicamentoso com AAS, Clopidogrel e Sinvastatinas. Posteriormente foi relatado episódio mais prolongado de ausência, e o paciente foi reavaliado com eletroencefalograma que determinou o início do tratamento para epilepsia com fenobarbital, duas semanas antes de se apresentar ao serviço do hospital com as presentes queixas.

Após avaliação dermatológica e com base nas lesões clínicas do paciente, obteve-se como principal hipótese diagnóstica farmacodermia expressa por eritema multiforme induzido pelo uso de fármaco anticonvulsivante fenobarbital. O paciente foi orientado a suspender o medicamento, além do uso de corticoide tópico e anti-histamínicos.

Nos dias seguintes, o paciente apresentou melhora progressiva do quadro, com remissão das lesões e alta. O medicamento foi substituído pelo Levetiracetam, sem apresentação de reações cutâneas após início do uso.

2 Discussão

A presença de “lesões em alvo” ou em “íris” de início súbito características, com predomínio em áreas típicas sugere um quadro clínico de eritema multiforme. Aliado a isso, a introdução recente do fenobarbital nos leva a pensar em uma farmacodermia, uma vez que, o medicamento possui como uma de suas principais reações adversas, as reações cutâneas de hipersensibilidade que ocorrem com mais frequência na população idosa, pela função hepática e renal reduzida.

Destacamos a importância de fazer anamnese e exame físico de forma adequada. Ao primeiro contato, o paciente foi diagnosticado e tratado para uma arbovirose. Fatores como lesões elementares típicas, história medicamentosa e

características do medicamento foram ignoradas, adiando assim o diagnóstico e, conseqüentemente, o tratamento. Importante lembrar que o paciente não foi orientado de forma correta quando iniciou o tratamento com o fenobarbital, tendo em vista que, os cuidados com o início da terapia medicamentosa inclui instruir o paciente sobre possíveis sinais e sintomas que possam surgir e acompanhá-los de perto quanto às reações cutâneas.

Quando há a suspeita de farmacodermia, deve-se atentar primeiro a relação temporal entre a introdução das drogas recentes e o aparecimento das lesões. Provavelmente os medicamentos responsáveis serão os introduzidos de sete até vinte e um dias antes do surgimento do quadro, porém as drogas iniciadas em até dois meses antes também podem ser as causadoras e também devem ser suspensas imediatamente (Nóbrega, Baldaçara, Kumagai, Freirias, Tamai & Sanches, 2005).

Não existe teste diagnóstico específico para o eritema multiforme, logo, a elucidação do diagnóstico compreende os aspectos clínicos da lesão cutânea associado a exposição a algum fator de risco, como uso de droga recente. Em casos selecionados, especialmente em situações de dúvida, a biópsia pode ser realizada para confirmação e documentação do caso.

Houve resolução completa das lesões cutâneas em até 3 semanas após a apresentação inicial, terapia com corticóides tópicos, anti-histamínicos e retirada do medicamento causador. Foi introduzida para o tratamento da epilepsia uma medicação alternativa após a retirada do fenobarbital, sendo ela o Levetiracetam que não apresentou nenhum tipo de reação cutânea no paciente em questão.

3 Conclusão

Com base nos elementos expostos, mister se faz, evidenciar a importância da anamnese detalhada aliada ao exame clínico para chegar ao diagnóstico de eritema multiforme, e identificar os fatores etiológicos que possam ser possíveis agentes causadores. A precocidade deste evento permite a intervenção e instituição de tratamento compatível com o quadro clínico apresentado evitando complicações sistêmicas, interferindo assim, diretamente na evolução e prognóstico da doença.

O estudo permitiu também conhecer melhor as características do fenobarbital, fármaco amplamente utilizado. O conhecimento dos efeitos adversos, interações medicamentosas e precauções do medicamento, auxiliam como bagagem teórica para a vida profissional.

REFERÊNCIAS

Azulay, R. D.; Azulay, D. R.; Azulay-Abulafia, L. (2017) *Dermatologia*. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogman.

Borrelli, E.P., Lee, E.Y., Descoteaux, A.M., Kogut, S.J., Caffrey, A.R. (2018). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: An analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Epilepsia*. 59(12) 2318-2324. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30395352#>. Acesso em: 04 fev 2019

Carneiro, S. C. A. S., Segundo, A. V. L., Leal, J. L. F., Vasconcelos, B. C. E. & Cardoso, M. S. O. (2008) Eritema multiforme: relato de caso clínico. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial*, 8(2), 49 – 54. Disponível em: <http://www.revistacirurgiabmf.com/2008/v8n2/07.pdf> . Acesso em: 04 fev 2019

Cavalin, L.R., Oliveira, M.R., Diehl, L.A. (2008). Octreotide-LAR- Associated Erythema Multiforme in an Acromegalic Subject: Case Report. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000100021 Acesso em: 04 fev 2019

Chan, H.L. et al. (1990) The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Archives of dermatological research*. 126(1):43-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2404462>. Acesso em: 04 fev 2019

Figueiredo, M.S., Yamamoto, M., Kerbauy, J. (1998) Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso da citosina- arabinosídeo em dose intermediária. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 44(1):53-5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0104-42301998000100011&lng=en&nrm=iso&tlng=pt Acesso em: 04 fev 2019

Fritsch, P.O., Sidorff, A. (2000). Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 1(6), 349-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702611> Acesso em: 04 fev 2019

Gardenal®: fenobarbital. [bula de medicamento na Internet] Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo. São Paulo: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. 2017. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17245762017&pIdAnexo=8886669. Acesso em: 04 fev 2019

Lamoreux, R. M., Sternbach, M. R., Hsu, T. W. (2006) Erythema multiforme, *American Family Physician*. 74(11):1883-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168345>. Acesso em: 04 fev 2019

Léauté-Labrèze, C., Lamireau, T., Chawki, D., Maleville, J., Taieb, A. (2000) Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome, *Archives of Disease in Childhood*. 83, 347–352. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/83/4/347> . Acesso em: 04 fev 2019

Loureiro, C. C. S., Adde, C. A., Perez, F. E. G., Penha, SS. (2004) Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal. *Revista brasileira de otorrinolaringologia*. 70(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000100018 . Acesso em: 04 fev 2019

Luter, J., Glesby, M. J. (2007) Dermatologic adverse effects of antiretroviral therapy. Recognition and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 8(4):221-33. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645377>. Acesso em: 04 fev 2019

Medeiros, P.A.D. (2014) Estudo clínico-laboratorial do uso de fenobarbital como anticonvulsivante entre pacientes do Hospital Universitário Alcides Carneiro. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Estadual da Paraíba, Paraíba. Disponível em: <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/tede/2606/2/PDF%20-%20Palas%20Aten%C3%A9ia%20Dantas%20de%20Medeiros.pdf> . Acesso em: 04 fev 2019

Morsy, H., Taha, E. A., Nigm, D. A., Shahin, R., & Youssef, E. M. K. (2017). Serum IL-17 in patients with erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis drug reaction, and correlation with disease severity. *Clinical And Experimental Dermatology*, 42(8), 868–873. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ced.13213> . Acesso em: 04 fev 2019

Nóbrega, L. P. C., Baldaçara, L., Kumagai, F., Freirias, A., Tamai, S., Sanches, M. (2005). Alterações cutâneas com ziprasidona. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 32(2):84-7. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32n2/a04v32n2.pdf>. Acesso em: 04 fev 2019

Rasmussen, J.E. (2002). Erythema Multiforme: a Practical Approach to Recent Advances. *Pediatric Dermatology*; 19(1): 82-84, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1525-1470.2002.0001x.x>. Acesso em:

04 fev 2019

Warnock, J.K., Morris, D.W. (2002). Adverse Cutaneous Reactions to Antipsychotics. *American Journal of Clinical Dermatology*. 3(9), 629-636. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12444805>. Acesso em: 04 fev 2019

Wolff, K., Johnson, R.A. (2011). *Dermatologia de Fitzpatrick*. 6th ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora Ltda.