

Eritema multiforme menor desencadeado por sulfametoxazol-trimetoprima

Erythema Multiforme Minor Caused by Sulfamethoxazole-Trimethoprim

Recebido em 06/05/2008
Aprovado em 23/09/2008

Lívia Trevelin Arêde^I
Adriana Demathé^{II}
Ana Cláudia Rossi^{III}
Glauco Issamu Miyahara^{IV}

RESUMO

Eritema multiforme (EM) e outras desordens relacionadas compreendem um grupo de doenças mediadas imunologicamente, desencadeadas, principalmente, por infecções ou drogas, normalmente apresentadas como bolhas e ulcerações em pele e mucosas, que ocasionalmente podem levar a alterações sistêmicas e comprometer a vida. O eritema multiforme menor (EMm) é uma doença principalmente cutânea com lesões em alvo típicas ou atípicas, com menos de 10% da superfície corporal afetada, podendo, em alguns casos, afetar somente a mucosa oral. Este artigo tem por objetivo relatar um caso de EMm desencadeado por sulfametoxazol-trimetoprima com manifestação exclusivamente oral, além de abordar a etiopatogenia e o tratamento dessa patologia.

Descritores: Patologia Bucal. Eritema Multiforme. Membrana Mucosa.

ABSTRACT

Erythema multiforme (EM) and other related disorders comprise a group of immunologically mediated diseases, precipitated mainly by infections or drug therapies and are characterized by cutaneous and mucous blisters and ulcers that can occasionally lead to systemic disorders and compromise life. Erythema multiforme minor (EMm) is mainly a cutaneous disease with typical or atypical target lesions, affecting less than 10% of the body surface and, occasionally, only the oral mucosa. The aim of this article is to report a case of oral manifestations of EMm caused by sulfamethoxazole-trimethoprim, in addition to addressing the pathogenesis and treatment of this pathology.

Keywords: Pathology, Oral. Erythema Multiforme. Mucous Membrane.

INTRODUÇÃO

Eritema multiforme (EM) e outras desordens relacionadas compreendem um grupo de doenças mediadas imunologicamente, desencadeadas por infecções ou drogas, normalmente apresentadas como bolhas e ulcerações em pele e mucosas, que ocasionalmente podem levar a alterações sistêmicas e comprometer a vida. Classificados, neste grupo, estão: eritema multiforme menor (EMm), eritema multiforme maior (EMM), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN) ou síndrome de Lyell¹.

EMm é uma doença principalmente cutânea com lesões em alvo, típicas ou atípicas, normalmente desencadeadas por infecção que afeta menos de 10% da superfície corporal. Possui distribuição simétrica com predileção por extremidades, e o envolvimento de mucosas, quando presentes, é limitado a um sítio, usualmente à mucosa oral, que precede as lesões em pele. Raramente acomete a pele da face ou tronco. Em alguns casos o EMm pode afetar somente a mucosa oral. As lesões orais são caracterizadas por bolhas, eritema, úlceras e formação de crostas na

^IMestranda em Estomatologia – FOA – UNESP.

^{II}Doutoranda em Estomatologia – FOA – UNESP.

^{III}Graduanda do curso de Odontologia da FOA – UNESP.

^{IV}Prof. Assistente Doutor da Disciplina de Estomatologia, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

A patogênese do EM e das desordens relacionadas a ele ainda é desconhecida, porém se sugere que haja uma reação mediada imunologicamente a um agente infeccioso ou medicamentoso que leva a lesões em pele ou mucosas¹. Dentre os medicamentos, os mais frequentes são sulfametoxazol-trimetoprima e piroxicam⁴. Alguns outros agentes foram escritos na literatura como desencadeadores do EM, como a para-fenilenediamine, utilizada em henna para tatuagem⁵, exposição a raios UV⁶ e etoricoxibe⁷.

Ainda não existem testes específicos para a doença. Portanto seu diagnóstico é basicamente clínico, com revisão minuciosa da anamnese e exclusão de outras doenças similares^{1,4,8,9}. Biópsias podem auxiliar no diagnóstico, porém não indicam se o agente é infeccioso ou medicamentoso⁴. Testes dérmicos podem ser realizados para identificar a droga desencadeadora¹⁰ ou sorológicos para suspeita de agente infeccioso³.

A terapia com corticosteroide tópico é a mais usual, com resultados satisfatórios. Entretanto, não há estudos detalhados confirmando que a utilização destes medicamentos seja um protocolo confiável^{1,3,8,11}. Em casos de EMm associados ao HSV ou idiopáticos, tem sido descrita a utilização de antivirais para tratamento e prevenção de recorrência^{1,3,8}. O EMm é uma doença aguda e tende a ter resolução espontânea em aproximadamente três semanas, sem sequelas^{3,12}.

Neste artigo, utilizaremos a classificação de Al-Johani, Fedele e Porter¹, com o objetivo de abordar um caso clínico de EMm desencadeado por Bactrim® (sulfametoxazol-trimetoprima) com manifestação exclusivamente oral.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 27 anos, compareceu à clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, queixando-se de feridas dolorosas nos lábios. A história médica da paciente revelou o uso de Bactrim® (sulfametoxazol-trimetoprima) para o tratamento de faringite.

O medicamento foi prescrito por um médico para ser administrado durante sete dias, porém, um dia após sua administração, surgiram lesões nos lábios, segundo relato da paciente, e, após o quarto dia, ela cessou a medicação. A paciente reiniciou o uso da medicação após sete dias, quando houve desenvolvimento de novas lesões. Somente após seis dias do aparecimento das lesões e com o uso da medicação, a paciente procurou a clínica de Estomatologia. É importante ressaltar que a decisão de cessar e reiniciar o tratamento com o quimioterápico bactericida foi da paciente, sem que o médico responsável por sua prescrição fosse consultado.

Não houve relato de herpes simples labial. Ao exame clínico, foram observadas lesões ulceradas com pseudomembrana no soalho da boca e crostas na semimucosa labial superior e inferior, próximas à rima da boca, com edema nos lábios e sintomatologia dolorosa, de evolução de seis dias (Figuras 1, 2 e 3). Não havia lesões em pele ou em outras mucosas. Com base no exame clínico foi dado como diagnóstico diferencial penfigoide benigno de mucosa, pênfigo vulgar e eritema multiforme menor. A paciente foi orientada a cessar o uso do medicamento, pois já tinha utilizado mais que o tempo recomendado pelo médico. Foi realizada uma investigação minuciosa da anamnese com o intuito de verificar a existência de qualquer outro tipo de agente infeccioso ou medicamentoso, e o único agente descrito pela paciente foi o sulfametoxazol-trimetoprima. Após 14 dias, a paciente retornou à clínica com remissão total das lesões (Figuras 4 e 5). Diante da história médica e da remissão das lesões, o diagnóstico definitivo foi de eritema multiforme menor.



Figura 1 – Crostas na semimucosa labial inferior e edema nos lábios.



Figura 2 – Crostas na semimucosa labial superior.



Figura 3 – Lesões ulceradas com pseudomembrana no soalho da boca.



Figura 4 – Regressão das lesões e do edema nos lábios.



Figura 5 – Regressão das lesões no soalho da boca.

DISCUSSÃO

O eritema multiforme menor é uma desordem inflamatória autolimitada, mediada imunologicamente. Evidências sugerem que EMm e EMM são mais relacionados a agentes infecciosos, enquanto que SJS e TEN representam um grupo de desordens principalmente associadas às drogas^{1,3,13}. Outros autores citam que existem evidências de predisposição genética para o EM, ainda sem comprovação^{1,3,4,8}.

Apesar de o EMm estar relacionado principalmente com infecções^{1,2}, este caso foi desencadeado por droga. Tal dado coincide com o relato de Isik et al., em que um paciente desenvolveu EM relacionado ao piroxicam, com confirmação por meio de testes intradérmicos e biópsia. As lesões foram agravadas pelo uso de levofloxacina, e o paciente já apresentava histórico de EM relacionado ao sulfametoxazol-trimetoprima⁴.

Parece haver uma reação imune mediada por linfócitos T, resultado de um agente precipitante, que induz à apoptose de queratinócitos^{3,8}. As características histopatológicas das lesões de pele e mucosa são semelhantes, entretanto o exame patológico pode ser variável, e a imunistoquímica não é específica para EM³.

Munshi & Ahluwalia relatam um caso de EM desencadeado pelo uso tópico de dorzolamida, uma sulfonamida utilizada como agente antiglaucomatoso², e Desarkar & Nizamie relatam um caso de paciente com EMm desencadeado pela risperidona,

A doença tende a acontecer em pessoas saudáveis nas terceira e quarta décadas de vida, como no caso apresentado, embora também possa afetar crianças e adolescentes^{3,15}.

As lesões em alvo típicas na pele são consideradas parte dos critérios para diagnóstico, mas podem estar ausentes¹⁶, como no presente relato. Bolhas difusas se ulceram e produzem um quadro clínico que dificulta a diferenciação do EMm de outras doenças vesículo-bolhosas. Scully e Bagan determinam alguns fatores sugestivos de EMm, como início agudo ou lesão recorrente, erosões orais localizadas nos lábios e região anterior da boca e lesões pleomórficas na pele⁸. Acrescenta-se a estas características, episódio prévio de herpes simples labial ou uso de medicamento.

É sabido que infecções virais aumentam o risco de reações adversas a drogas^{10,17}. Portanto, apesar de o caso apresentado estar claramente relacionado ao uso de sulfametoxazol-trimetoprima, não se pode descartar a hipótese de infecção subclínica concomitante pelo vírus do herpes simples¹⁸.

A conduta de acompanhar a evolução desse caso a partir da anamnese foi decisiva para o diagnóstico definitivo. De acordo com o procedimento adotado por Isik et al⁴. O comportamento imunológico da paciente favoreceu a remissão completa das lesões. Entretanto, em alguns casos, pode ser necessário uso de medicamentos, como corticosteroides ou antivirais, especialmente em casos em que haja dor e disfagia.

Munshi & Ahluwalia e Bonamonte et al. fizeram uso de corticosteróide tópico e obtiveram remissão das lesões em sete dias^{2,19}. Al-Joahni, Fedele e Porter sugerem ainda que enxaguatórios bucais contendo anestésico e antisséptico leve podem auxiliar na redução dos sintomas¹. Em casos de EMm associado à droga, sua administração fica contraindicada⁸, devendo ser substituída. No presente caso, optamos pela não utilização de fármacos para confirmar o

diagnóstico clínico de EMm e devido à doença ter resolução espontânea.

O eritema multiforme e desordens relacionadas são doenças não totalmente esclarecidas, sem testes laboratoriais específicos e sem protocolo terapêutico efetivo com diferentes classificações clínicas, segundo a literatura. É importante ressaltar o valor do exame clínico bem conduzido para identificar a doença, remover, quando possível, o agente desencadeador e estabelecer o melhor tratamento para o caso. O acompanhamento do paciente após a suspensão ou intervenção sobre o agente desencadeador deve ser cuidadosamente realizado, a fim de confirmar essa correlação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O eritema multiforme menor é uma doença geralmente cutânea, embora possa envolver uma mucosa ou desenvolver lesões exclusivamente em mucosa. É desencadeado, principalmente, por infecção ou droga e se apresenta clinicamente como máculas eritematosas que precedem o aparecimento de vesículas ou bolhas com sintomatologia dolorosa. Não há testes laboratoriais específicos, e seu diagnóstico é baseado na revisão minuciosa da anamnese e nos achados clínicos. O conhecimento da doença é necessário para seu correto diagnóstico e tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 5(103):642-54.
2. Munshi V, Ahluwalia H. Erythema multiforme after use of topical Dorzolamide. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* 2008; 1(24):91-3.
3. Farthing P, Bagan JV, Scully C. Erythema multiforme. *Oral Diseases* 2005; 11: 261-7.
4. Isik SR, Karakaya G, Erkin G, Kalyoncu AF. Multidrug-Induced Erythema Multiforme. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 3(17):196-8.
5. Sidwell RU, Francis ND, Basarab T, Morar

6. N.Vesicular erythema multiforme-like reaction to para-phenylenediamine in a henna tattoo. *Pediatric Dermatology* 2008; 2(25):201-4.
7. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Masuda K, Kishimoto S. Erythema-multiforme-like eruption recurring in ultraviolet-exposed skin. *Dermatology* 2008; 216:181-3.
8. Thirion L, Nikkels AF, Piérard GE. Etoricoxib-induced erythema-multiforme-like eruption. *Dermatology* 2008; 216:227-8.
9. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: Erythema multiforme. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 46:90-5.
10. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome *Arch Dis Child* 2000; 83:347-52.
11. González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoso D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol et Immunopathol* 2006; 34(2):76-8.
12. Carneiro SCAS, Segundo, AVL, Leal, AVL, Vasconcelos BCE, Cardoso MSO. Eritema multiforme: relato de caso clínico. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-facial Camaragibe* 2008; 2(8):49-54.
13. Di Francesco L. Erythema multiforme secondary to HSV labialis precipitating sickle cell pain crisis. *Society of Hospital Medicine* 2008; 3(1):77.
14. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, et al. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138:1019-24.
15. Desarkar P, Nizamie HS. Risperidone-induced erythema multiforme minor. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 62(4): 504-5.
16. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol*

17. 1983; 8:763-5.
18. Falcão PGCB, Santos TS, Avelar RL, Antunes AA, Pita Neto IC, Dourado E. Síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de antimicrobiano. *RGO, Porto Alegre* 2008; 3(56):337-40.
19. Harvekos HW, Amsel Z, Drotman DP. Adverse virus-drug interactions. *Rev Infect Dis.* 1991; 13:697-704.
20. Brice SL, Krzemien D, Weston WL, Huff JC. Detection of herpes simplex virus DNA in cutaneous lesions of erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1989; 74:372-4.
21. Bonamonte D, Filotico R, Mastrandrea V, Foti C, Angelini G. Erythema ultiforme-like contact dermatitis from primin. *Contact Dermatitis* 2008; 59:174-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Lívia Trevelin Arêde
Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica –
Centro de Oncologia Bucal
Faculdade de Odontologia – UNESP – Campus Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193,
16015-050
Araçatuba – São Paulo – Brasil
Fone: 18-3636 3275
E-mail: liviatrevelin@yahoo.com.br

