

# Eritema multiforme induzido por hidroxicloroquina: relato de caso

## Case report: Erythema multiforme associated with the use of hydroxychloroquine

João Pedro Araújo Bruno<sup>†</sup>, Marise Maleck<sup>†,‡,§</sup>\*, Maria Olivia de Lima Bezerra<sup>†</sup>

**Como citar esse artigo.** Bruno, J.P.A.; Maleck, M.; Bezerra, M.O.L. Eritema multiforme induzido por hidroxicloroquina: relato de caso. Revista de Saúde. 2020 Jan./Jun.; 11 (1): 02-04.

### Resumo

As farmacodermias possuem uma incidência em torno de 5 a 30%, dentre 3 a 6% de todas as admissões hospitalares. As reações medicamentosas adversas (RMA) estão entre as principais causas de morte em vários países. O objetivo deste estudo foi relatar o caso de uma paciente com quadro clínico de Eritema Multiforme após o uso de Hidroxicloroquina em terapia para Chikungunya (CHIKV). O caso evoluiu para um exantema generalizado. Após a remissão das lesões cutâneas, foi diagnosticado como Artrite Reumatóide (AR) soronegativa. Prosseguiu-se a terapêutica com corticoide e metotrexato com significativa melhora do quadro. Este estudo concluiu a importância no cuidado com o diagnóstico diferencial pelo CHIKV e na elucidação do efeito colateral em conseqüência do uso de Hidroxicloroquina.

**Palavras-chave:** Eritema Multiforme. Chikungunya, Hidroxicloroquina.

### Abstract

The incidence of pharmacodermias is around 5 to 30%, between 3 to 6% of all hospital admissions. Adverse drug reactions (ADR) are among the leading causes of death in several countries. The objective of this study was to report the case of a patient who presented a clinical features of Erythema Multiforme after managing Hydroxychloroquine in Chikungunya (CHKV) therapy. Subsequently, the case evolved into a generalized exanthem. After the remission of the skin lesions, it was diagnosed as seronegative Rheumatoid Arthritis (RA). The corticoid and methotrexate therapy was continued and there was a significant improvement of the patient's health condition. This study concluded the importance for CHIKV differential diagnosis care and in the elucidation of the side effect as a consequence of Hydroxychloroquine use.

**Keywords:** Erythema Multiforme. Chikungunya. Hydroxychloroquine.

### Introdução

As farmacodermias são doenças tegumentares (pele e/ou mucosa) e/ou sistêmicas desencadeadas, direta ou indiretamente, de diferentes maneiras, pelo uso de fármacos. Etimologicamente, o conceito de Farmacodermia não necessariamente condiz com o termo em si, de maneira que talvez fosse melhor designá-la como reações medicamentosas adversas (RMA)<sup>1,2</sup>.

Habitualmente é difícil precisar a verdadeira incidência das RMA. Estudos estimam que as RMA representem de 3 a 6% de todas as admissões hospitalares. Dos doentes hospitalizados, 5 a 30% apresentam farmacodermias; e em conseqüência da hipersensibilização, 30 % dos casos podem adquirir novas RMAs. Em determinados hospitais, 1/7 do tempo

de internação é consumido por este tipo de doente. As RMA estão entre as principais causas de morte em vários países<sup>3</sup>.

As RMA são menos frequentes em crianças (imaturidade imunológica e ausência de exposição prévia), com uma incidência estimada em torno de 1,5%, que aumenta com a idade. Apesar da falência imunológica relativa, as RMA prevalecem no idoso em função das alterações relacionadas com a farmacocinética dos medicamentos e com o uso de múltiplos fármacos. Mulheres são mais frequentemente acometidas. O clima e o ambiente têm importância no desencadeamento de determinadas farmacodermias como na foto sensibilização<sup>4</sup>. Ademais, há fatores que predisõem ao aparecimento de RMA, como ocorre nos casos de substâncias indutoras de lúpus eritematoso, deficiência genética de enzimas e alelos HLA de classe

Afiliação dos autores: <sup>†</sup> Curso de Medicina, Pró-reitoria de Ciências Médicas, Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>‡</sup> Laboratório de Insetos Vetores e Mestrado Profissional em Ciências Ambientais, Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

<sup>§</sup> Laboratório de Entomologia Médica e Forense, IOC, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\* Email de correspondência: marise.maleck@gmail.com

I e II.

Dentre as RMA, as causas de Eritema Multiforme (EM) *Minor* são infecções (herpes, *Mycoplasma pneumoniae*, influenza, histoplasmose). Em contrapartida, as causas de EM *Major* possuem uma etiologia medicamentosa, nas quais são mais comuns por sulfas, penicilinas, anticonvulsivantes aromáticos, alopurinol e anti-inflamatórios não hormonais (AINEs)<sup>4</sup>. Entretanto, o caso relatado evidencia uma relação da manifestação com o uso de hidroxocloroquina e a ocorrência de uma erupção eritematosa de início súbito, distribuição assimétrica e pruriginosa. Assim, os relatos de novos casos com manifestações etiológicas distintas das RMA são de extrema importância no desenvolvimento, controle, prevenção e tratamento destas reações, visto que podem ser letais.



**Figuras 1 e 2.** Evolução com edema de membros inferiores.  
Fonte: acervo pessoal do paciente.

## Relato de Caso

Este estudo teve parecer aprovado de número 3.328.085/2019-CEP/Universidade de Vassouras. Paciente, 54 anos, feminina, branca, em setembro de 2017, deu entrada na emergência, com queixa de edema nos membros superiores e inferiores (Figuras 1 e 2) acompanhadas de artralgia com parestesia nas metacarpos falangianas há duas semanas. Inicialmente suspeitou-se de síndrome do túnel do carpo STC e foi prescrito AINEs.

Paralelamente, apresentou diagnóstico de “encurtamento das fibras miofasciais”, e fez fisioterapia, que segundo a paciente agravaram a dor na palma das

mãos com sensação de “perfuração”.

A reumatologia solicitou 20 reações sorológicas, em 13/11, e os resultados apresentaram sorologias negativas, exceto, IgM REAGENTE para Chikungunya CHIKV. Assim, prosseguiu o protocolo de tratamento com prescrição de Hidroxocloroquina 400mg VO 1cp/dia por 30 dias. Em 09/12, há 5 dias do término do tratamento, a medicação (cloroquina) foi suspensa devido ao aparecimento de lesões eritematosas com halo periférico caracterizando as lesões em alvo sem prurido nos membros superiores, tronco e tórax (Figura 3 e 4).

Contudo, após dois dias o quadro se intensificou, e a paciente foi internada com diagnóstico de Eritema Multiforme por Hidroxocloroquina. A mesma permaneceu internada por cinco dias fazendo uso de Hidrocortisona 500mg IV 6/6h. O exame clínico



**Figuras 3 e 4.** Tronco dorsolateral, região abdominal e das mamas de acordo com a progressão das lesões.  
Fonte: Acervo pessoal do paciente.

apresentou exantema disseminado, algumas lesões em placas, e outras escamosas com exulcerações, principalmente nas extremidades superiores, tronco, cabeça e face (Figura 5).

Após a alta hospitalar manteve-se corticoideoterapia, e em 02/2018 a infectologia emitiu parecer negativo de contato prévio para o vírus Chikungunya. Logo, o exame clínico confirmou o diagnóstico de Artrite Reumatóide soronegativa e iniciou-se o tratamento com Metotrexato e Vitaminas (B12, ácido fólico) para suporte.

Atualmente a paciente encontra-se assintomática, em bom estado geral, sem complicações e acompanhamento periódico pela reumatologia.



**Figura 5.** Tronco e pescoço. Fonte: Acervo pessoal do paciente.

## Discussão

As causas de Eritema Multiforme envolvem hipersensibilidade às drogas, infecções virais e estreptocócicas, entre outras. Constitui-se em uma síndrome que se caracteriza por lesões polimorfas: lesões em alvo, em concomitância ou não, lesões purpúricas e bolhas, principalmente em dorso do tórax e em extremidades<sup>3</sup>. Estas reações assemelham-se ao caso relatado neste estudo, contudo, não ocorreu o acometimento mucoso, oral, genital ou oftálmico, conhecida como Eritema Polimorfo major ou Síndrome de Stevens-Johnson<sup>4</sup>.

Dentre as farmacodermias, o Eritema Multiforme constitui-se em uma das reações cutâneas medicamentosas que possuem maior risco à vida. A doença está relacionada a uma série de drogas, como alopurinol, anticonvulsivantes, barbitúricos, cefoxitina e hidroxycloquina.

O diagnóstico diferencial se faz com: dermatite de contato generalizada, psoríase pustulosa, eritemas figurados, pênfigo foliáceo, entre outras. Porém neste caso, o diagnóstico foi baseado apenas na apresentação clínica e na prova terapêutica com a suspensão da hidroxycloquina e regressão das lesões, pois não foi possível a realização da biópsia e exame histopatológico.

O diagnóstico da febre Chikungunya que fora levantado, no caso, de forma equivocada é tipicamente clínico, uma vez que a associação de febre aguda com artralgia e/ou artrite intensa de instalação aguda é altamente sugestiva, com elevada sensibilidade e valor preditivo positivo, em áreas onde a doença é endêmica e onde há epidemias<sup>5,6</sup>. Atualmente, no Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é usar os critérios clínico-epidemiológicos para definição de caso suspeito

de febre Chikungunya. No entanto, houve controvérsia quanto à utilização de hidroxycloquina, baseada nos resultados da primeira sorologia, pois os demais exames foram não reagentes para CHIKV.

As evidências existentes sobre o uso de antimaláricos na fase subaguda dos sintomas refratários a analgésicos são escassas e apontam para uma resposta clínica pouco significativa<sup>7,8</sup>. Um estudo indiano comparou um grupo de pacientes com tempo de doença mínimo de 30 dias (tempo médio de nove semanas) com cloroquina (250 mg/dia) com outro grupo com meloxicam (7,5 mg/dia) durante 24 semanas. Embora a resposta tenha sido numericamente melhor no grupo com cloroquina, não houve diferença estatisticamente significativa na melhoria da escala visual analógica de dor e número de articulações dolorosas<sup>9</sup>.

O risco das complicações nos pacientes com estas reações cutâneas é relevante, visto que necessitou de internação hospitalar e observação clínica por cinco dias, corticoide terapia EV em dose máxima diária, o que demonstra a importância deste estudo e gravidade do caso apresentado. O número de reações medicamentosas adversas é crescente, assim, torna-se necessário o conhecimento sobre o diagnóstico, manejo e tratamento destas para prevenir piores desfechos.

## Referências

1. Barbaud A. Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venerol.* 2009; 36 (8-9): 635-44.
2. Rubem DA, Azulay L, Azulay A. Farmacodermias. In: autor do livro. *Dermatologia*, 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015; p. 223-233.
3. Cheung MJ, Taher M, Lauzon GJ. Acneiform facial eruptions: a problem for young women. *Can Fam Physician.* 2005; (51): 527-33.
4. Yuge S, Romanini AM, Silveira-Souza D, Gonçalves CB, Martelli ACC. Departamento de medicina cutânea e interna. *An Bras Dermatol* 2005; 80 (Supl 2): S77-188.
5. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandze A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 600-607.
6. Conselho Federal de Medicina - Febre de Chikungunya □ manejo clínico. 2015. [http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25398:20150316175853&catid=3](http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25398:20150316175853&catid=3) [Acesso 17/09/2016].
7. Macpherson C, Noel T, Fields P, Jungkind D, Yearwood K, Simmons M, et al. Clinical and serological insights from the Asian lineage chikungunya outbreak in Grenada, 2014: an observational study. *Am J Trop Med Hyg.* 2016; 95: 890-893.
8. Chopra A, Saluja M, Venugopalan A. Effectiveness of chloroquine and inflammatory cytokine response in patients with early persistent musculoskeletal pain and arthritis following chikungunya virus infection. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 319-326.
9. Padmakumar B, Jayan JB, Menon RMR, Krishnankutty B, Payippallil R, Nisha RS. Comparative evaluation of four therapeutic regimens in chikungunya arthritis: a prospective randomized parallel group study. *Indian J Dermatol.* 2009; 4: 94-101.
10. Silva L, Roselino AM. Reações De Hipersensibilidade A Drogas (Farmacodermia). RMRP [Internet]. 30dez.2003 [citado 8 fev.2019]; 36(2/4):460-71. Available from: <http://www.journals.usp.br/rmrp/article/view/29419>.