



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

JOANA RITA ANTUNES PEREIRA

***Eritema Pigmentado Fixo: uma revisão sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA  
ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA GONÇALO

ABRIL/2021

## ERITEMA PIGMENTADO FIXO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### RESUMO

**Introdução:** O eritema pigmentado fixo (EPF) é um tipo de reação adversa cutânea tardia, habitualmente medicamentosa, que se caracteriza pela presença de lesões na pele ou mucosas que, em casos de exposição repetida ao agente causal, reaparecem na mesma localização (fixas). Representa 16-21% de todas as manifestações adversas cutâneas a drogas (fármacos ou químicos) e manifesta-se pela presença lesões eritematosas ou eritemato-violáceas, redondas ou ovaladas, placas edematosas ou mesmo bolhas, cujo tamanho varia entre o de uma moeda ou de uma palma. As lesões surgem 1 a 2 semanas após exposição ao agente etiológico e, sobre reexposição, recidivam em cerca de 24 horas, resolvendo em alguns dias com pigmentação residual. O diagnóstico de EPF conta com vários métodos complementares, sendo a alternativa mais segura, simples e reprodutível a realização dos testes de patch.

**Objetivos:** Revisão bibliográfica da literatura científica atual, com especial enfoque na epidemiologia, etiopatogenia e importância dos testes complementares de diagnóstico do EPF nas suas formas de apresentação localizada e generalizada. Pretende a distinção do ponto de vista conceptual e prognóstico de ambas, bem como a realização de uma análise comparativa quantitativa.

**Métodos:** Foi utilizada a base de dados *MEDLINE-PubMed* e foram revistos artigos originais e de revisão bibliográfica publicados entre 2004 e 2021. Foram eleitos artigos sobre uma amostra populacional adulta (idade  $\geq$  18 anos), de ambos os géneros, em que foram aplicados no estabelecimento do diagnóstico de EPF estudos complementares e, ou, escalas, cujos resultados corroboraram a hipótese de diagnóstico estabelecida.

**Resultados:** Em Portugal, 3,5% dos doentes com reações adversas cutâneas foram diagnosticados com EPF, sendo a sua incidência muito variável. Os principais agentes causais de EPF incluíram anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), antibióticos, compostos azólicos, mucolíticos, inibidores da bomba de prótons e anti-histamínicos. No total foram considerados na análise quantitativa 78 estudos que englobaram 88 doentes: 71 com EPF, 13 com a forma de apresentação generalizada, e 4 com dermatite auto-imune com apresentação de EPF. Destes, 46 eram do género feminino (53%). A média de idades de surgimento de EPF foi de 48 anos, sendo de 54 anos para a forma generalizada. A maioria dos testes patch aplicados (37%) incidiram sobre os doentes expostos a AINE's (n= 10) onde apresentaram uma sensibilidade de 80%.

**Discussão:** A análise quantitativa realizada está de acordo com a literatura existente, com exceção do valor de sensibilidade calculado para os testes patch que poderá ser muito elevado, dada a pequena amostra em estudo. Foram identificadas várias limitações do estudo, nomeadamente no que diz respeito à sumarização maioritária de estudos de caso. É necessária a publicação de estudos com uma amostra de maiores dimensões, com aplicação de protocolos estandardizados no registo e gestão do doente com EPF. Tendo presente que os principais agentes causais desta toxidermia são os AINE's e os antibióticos, e dada a sua ampla utilização, é premente ser conhecedor desta entidade clínica, nas suas diferentes formas de apresentação.

**Palavras-chave:** eritema pigmentado fixo; reação adversa medicamentosa; hipersensibilidade medicamentosa

## FIXED PIGMENTED ERYTHEMA: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**Introduction:** Fixed Pigmented Erythema or fixed drug eruption (FDE), is a type of adverse cutaneous drug reaction, usually to medication, which is characterized by the presence of lesions on the skin or mucous membranes that, in cases of repeated exposure to the causal agent, reappear at the same location (fixed). It represents 16-21% of all adverse cutaneous manifestations of drugs, or chemicals, and is manifested by the presence of erythematous or erythematous-violet lesions, round or oval, edematous plaques or even blisters, whose size varies between that of a coin or of a palm. The lesions appear 1 to 2 weeks after exposure to the etiologic agent and, upon reexposure, they recur in about 24 hours, resolving in a few days with residual pigmentation. The diagnosis of EPF has several complementary methods being patch tests the safest, simplest and most reproducible alternative to perform.

**Objectives:** Literature review of the current scientific literature, with a special focus on epidemiology, etiopathogenesis and the importance of complementary diagnostic tests for EPF in its localized and generalized presentation. It also intends to distinguish the conceptual and prognostic point of view of both, as well as perform a quantitative comparative analysis.

**Methods:** We conducted an electronic search of the MEDLINE-PubMed database and reviewed original articles and bibliographic reviews published between 2004 and 2021. Articles included had an adult population sample (age  $\geq$  18 years), of both genders and applied complementary studies or scales which results corroborated the established diagnostic hypothesis.

**Results:** The incidence FDE is very variable. In Portugal it represented 3.5% of patients diagnosed with adverse skin reactions. The main causative agents of FDE included non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics,azole compounds, mucolytics, proton pump inhibitors (PPIs) and antihistamines. In total, 78 studies were considered in the quantitative analysis, involving 88 patients: 71 with EPF, 13 with the generalized form of FDE and 4 with autoimmune dermatitis. Of these, 46 were female (53%). The mean age of appearance was 48 years, being 54 for the generalized form. Most of the patch tests applied (37%) focused on patients exposed to NSAIDs (n = 10) where they showed a sensitivity of 80%.

**Discussion:** The quantitative analysis carried out is in accordance with the existing literature, with the exception of the sensitivity value calculated for patch tests, which may be very high given the small sample under study. Several limitations of the study were identified, namely with regard to the majority use of case studies. It is necessary to publish studies with a larger sample, with the application of standardized protocols in the registration and management of patients with FDE. Bearing in mind that the main causative agents of this toxidermy are NSAIDs and antibiotics, and given its wide use, it is important to be knowledgeable about this clinical entity, in its different forms of presentation.

**Keywords:** fixed pigmented erythema; fixed drug eruption; adverse drug reaction; drug hypersensitivity

## INTRODUÇÃO

O eritema pigmentado fixo (EPF) é um tipo de reação adversa, habitualmente a medicamentos, que se caracteriza pela presença de lesões na pele ou mucosas que, em casos de exposição repetida ao agente causal, reaparecem na mesma localização (fixas).<sup>1,2</sup> Representa 16-21% de todas as manifestações adversas cutâneas a drogas (fármacos ou químicos).<sup>3,4</sup> A entidade foi descrita pela primeira vez por Bourns em 1889, e o termo foi criado por Brocq, sendo a sua particularidade a existência de reatividade específica a uma área cutânea.<sup>1,2</sup>

A nível cutâneo o EPF manifesta-se pela presença lesões eritematosas ou eritemato-violáceas, redondas ou ovaladas (Figura 1), placas edematosas ou mesmo bolhas (Figura 2), cujo tamanho varia entre o de uma moeda ou de uma palma.<sup>5</sup> A sua presença é frequentemente precedida e acompanhada de prurido e sensação de queimadura.<sup>6,7</sup>

As lesões surgem 1 a 2 semanas após exposição ao agente etiológico e, sobre reexposição, recidivam em cerca de 24 horas, resolvendo em alguns dias com pigmentação residual (Figura 3).<sup>8</sup> Esta reação adversa cutânea tardia representa uma reação de hipersensibilidade do tipo IV mediada sobretudo por linfócitos T citotóxicos.<sup>9</sup>

Estão descritas manifestações clínicas variadas, desde uma lesão pigmentada única (Figura 1) até lesões bolhosas extensas e generalizadas (Figura 2), lesões não pigmentadas, ou mesmo formas de pseudo-Lyell, sem que a causa ou a fisiopatologia sejam diferentes.<sup>10,11</sup> Outra das manifestações clínicas que pode assumir a forma de EPF é a dermatite auto-imune à progesterona.<sup>12,13</sup>



**Figura 1.** Lesão de eritema pigmentado fixo: coloração eritematosa periférica com região central de coloração plúmbea (cedida pelo serviço de dermatologia do CHUC).



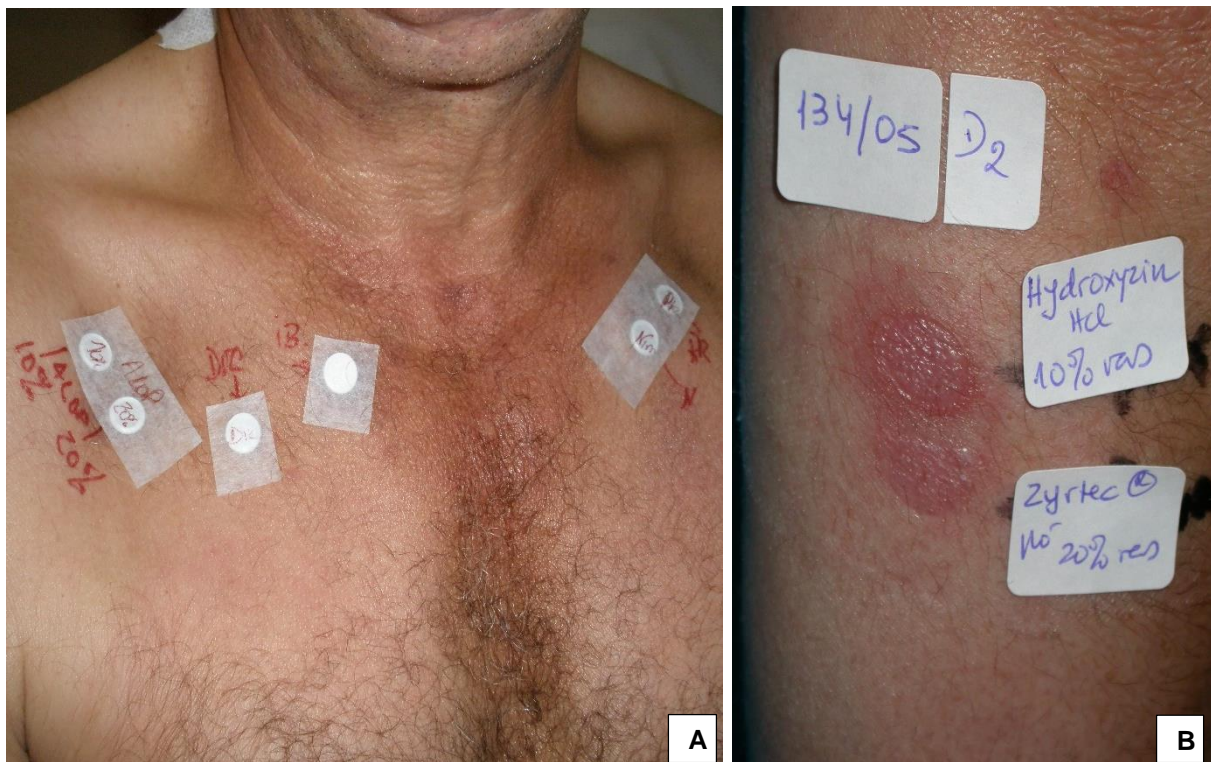
**Figura 2.** Lesões de eritema pigmentado fixo bolhoso generalizado. É visível uma área eritematosa arredondada de limites bem definidos, a formação de uma bolha e áreas de descolamento epidérmico (cedida pelo serviço de dermatologia do CHUC).



**Figura 3.** Lesões de eritema pigmentado fixo que resolveram com pigmentação residual (cedida pelo serviço de dermatologia do CHUC).



O diagnóstico de EPF conta com vários métodos complementares que comprovam o caráter específico de reativação localizada desta reação. Destes, a prova de provocação oral é considerada o gold-standard, mas não deve ser sempre utilizada, particularmente em quadros reações cutâneas adversas graves.<sup>14,15</sup> A alternativa mais segura, simples e reprodutível é a realização dos testes de patch.<sup>15</sup> Estes, apesar de não completamente estandardizados, deverão ser realizados 4 a 6 semanas após resolução do quadro clínico e deverão incluir todos os agentes relevantes enquadrados no período cronológico de surgimento das lesões, devendo ser realizados na pele glabra do dorso (controle), bem como na localização da lesão residual pigmentada durante 6-24 horas, geralmente sobre oclusão. As leituras são realizadas depois de um (D1) e dois dias (D2), e os resultados comparados com a pele normal do controle que geralmente é não reativa (Figura 4).<sup>14</sup>



**Figura 4. A.** Ilustração de colocação de câmeras de testes patch contemplando diferentes fármacos em diversas concentrações; **B:** Leitura de teste patch na área lesional em D2. É notória a reação fortemente positiva de reativação da lesão para hidroxizina HCl em 10% vaselina, bem como a reação positiva para o Zyrtec® em pó em 20% de vaselina. (Cedidas pelo serviço de dermatologia do CHUC).

Outra das técnicas aplicáveis neste tipo de reação de hipersensibilidade, com utilidade no diagnóstico de EPF, é o teste de estimulação linfocitária.<sup>16</sup> Estes testes in-vitro podem ser úteis, mas, apesar de serem utilizados há alguns anos, continuam a exibir uma sensibilidade e especificidades que variam com o fenótipo da reação cutânea adversa e com o agente

etiológico.<sup>17</sup> Os mesmos ainda não estão completamente estandardizados no que diz respeito às moléculas em estudo, às concentrações dos fármacos a testar, e aos veículos a utilizar.<sup>15</sup>

A identificação e evicção do agente causal são os pilares na resolução desta patologia. A gestão do doente deve ser baseada na sua sintomatologia cutânea, e ou, mucosa<sup>18</sup> podendo ser necessária a administração de anti-histamínicos sistémicos e a utilização de corticosteroides tópicos.<sup>19</sup> Nas formas mais graves, como no EPF bolhoso generalizado a corticoterapia sistémica pode ser uma forma de tratamento eficaz<sup>20</sup>, bem como a utilização de ciclosporina.<sup>21</sup> A dessensibilização ao agente causal pode ser ponderada.<sup>22,23</sup>

O presente artigo tem como objetivo a revisão bibliográfica da literatura científica atual, com especial enfoque na epidemiologia, etiopatogenia e importância dos testes complementares de diagnóstico no EPF nas suas formas de apresentação localizada e generalizada. Pretende ainda a distinção do ponto de vista conceptual e prognóstico de ambas, bem como a realização de uma análise comparativa quantitativa das variáveis em estudo.

## MÉTODOS

Os artigos avaliados foram publicados entre novembro de 2014 e fevereiro de 2021, tendo a pesquisa sido limitada a artigos em inglês, português e espanhol. Foi selecionado o início temporal da pesquisa nesta data uma vez que nesta foi publicado um artigo de revisão sobre o tema. A metodologia adotada teve por base a pesquisa de artigos científicos na base de dados bibliográfica *MEDLINE-PubMed* utilizando as palavras chave em inglês: *fixed pigmented erythema; fixed drug eruption; adverse drug reaction; drug hypersensitivity*. A data da última pesquisa foi de 24 de fevereiro de 2021.

Foi utilizado o PROSPERO para a procura de revisões sistemáticas, mas não foram encontrados resultados registados, utilizando as palavras-chave selecionadas. A pesquisa também incluiu artigos nas referências bibliográficas dos estudos analisados.

Foram tidos como critérios de inclusão:

- a) Estudos realizados dentro dos limites temporais estabelecidos e nos idiomas designados;
- b) Estudos com uma amostra populacional adulta (idade  $\geq 18$  anos), de ambos os géneros;
- c) Estudos de caso em que foram aplicados no estabelecimento do diagnóstico de EPF estudos complementares e, ou, escalas, cujos resultados corroboraram a hipótese de diagnóstico estabelecida (prova de provocação oral, prick test, teste patch, biópsia com análise histopatológica, testes de estimulação linfocitária, escala de Naranjo  $\geq 5$ , *World Health Organization -Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC)*, *Hartwig and Siegel adverse drug reaction severity assessment scale (level  $\geq 3$ )*).

Foram excluídos:

- a) estudos fora do âmbito da temática;

- b) estudos sem discriminação da idade da amostra e, ou, em população pediátrica;
- c) estudos de caso onde não foi aplicado nenhum teste ou escala (no estabelecimento do diagnóstico de EPF).

A equação de pesquisa inicial contou com 165 estudos, dos quais 3 não foi obtido acesso, e 31 foram excluídos com base no título e *abstract*. Foram analisados na íntegra 131 estudos, dos quais 26 foram excluídos com base nos critérios de exclusão (Figura 5). Foi realizada uma análise quantitativa de 88 estudos (Tabelas 1-3). O número de participantes incluídos nos estudos foi de 1 a 7. Todos os estudos incluíram homens e, ou, mulheres de idade superior ou igual a 18 anos com um diagnóstico clínico de EPF.

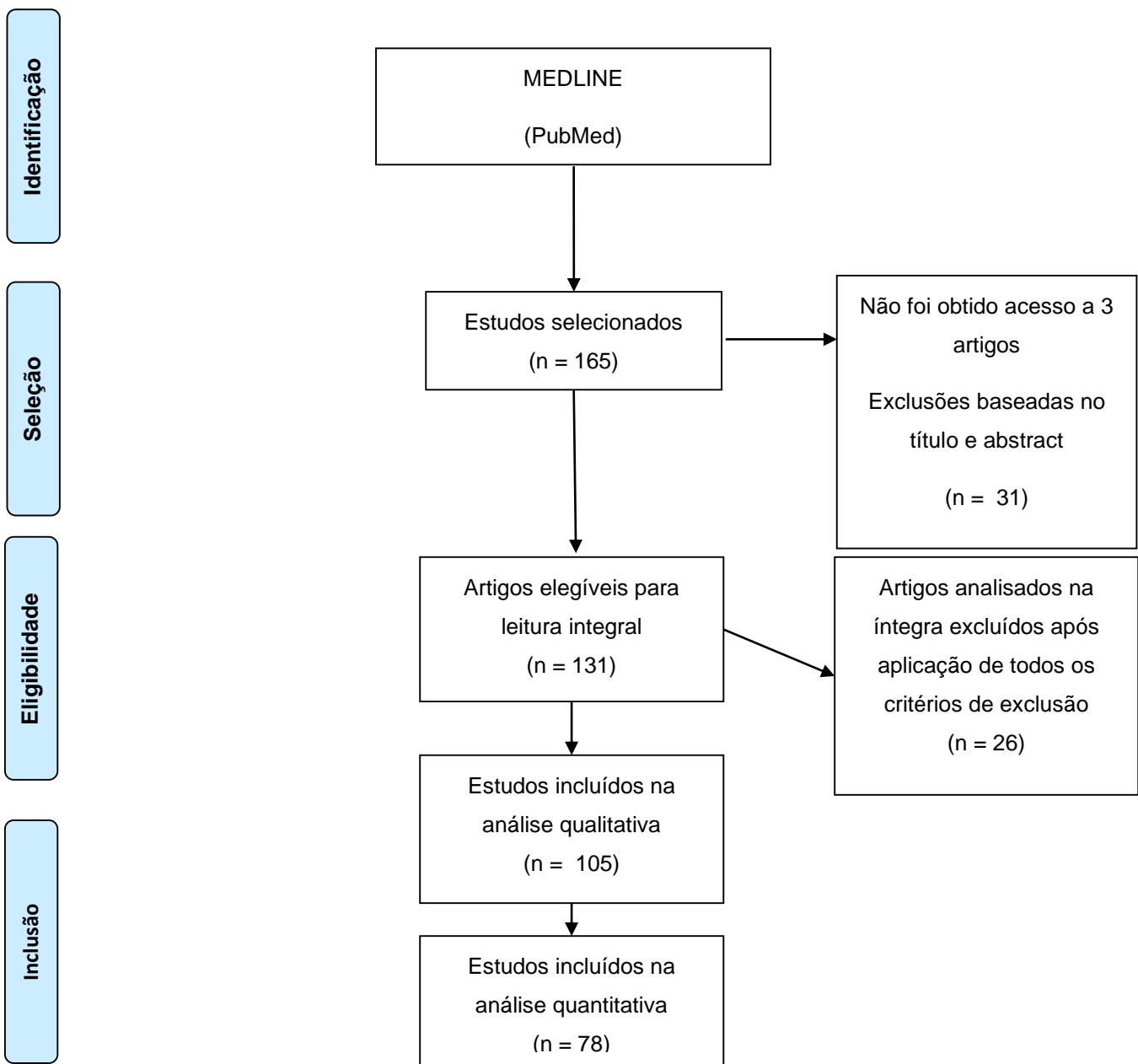


Figura 5. Diagrama de Fluxo- Análise PRISMA 2009.<sup>24</sup>



## RESULTADOS

Da análise sistemática destes trabalhos apresentamos o resumo dos dados sobre epidemiologia, etiopatogenia e importância dos testes complementares de diagnóstico no EPF. No total foram considerados na análise quantitativa 78 estudos que englobaram 88 doentes: 71 com EPF, 13 com a forma generalizada de EPF e 4 com dermatite auto-imune com apresentação de EPF. Destes, 46 eram do género feminino (53%) e 41 do género masculino (47%). As Tabelas 1-2 apresentam o ano de publicação, o número de doentes incluídos em cada um dos estudos, idade e género dos participantes, o agente causal, período após exposição para o desenvolvimento das manifestações cutâneas; a localização e descrição das lesões, bem como quais os testes aplicados e respetivos resultados. Na tabela 1, relativa aos estudos de EPF estão incluídos um total de 61 estudos, que englobaram 71 doentes, 38 do género feminino (54,3%) e 32 do género masculino (45,7%), com uma média de idades de  $\approx$  48 anos (19-84 anos). A Tabela 2 sumariza os casos de EPF na forma generalizada, estando presentes 13 estudos, com um número total de 13 doentes, 4 do género feminino (31%) e 9 do género masculino (69%), com uma média de idades de  $\approx$  46 anos (19-86 anos). Por fim, a Tabela 3 apresenta quatro casos relativos à dermatite auto-imune por progesterona com apresentação de EPF. Nestes a média de idades foi de 30 anos (21-46 anos).

Do ponto de vista epidemiológico, a incidência do EPF muito variável. Em Portugal, num estudo entre 2000 e 2011 que incluiu 168 doentes internados por toxidermias num hospital central, 6 doentes (3,5%) foram diagnosticados com EPF (bolhoso).<sup>25</sup> Segundo Figueiredo et al, num estudo de Farmacovigilância dos Hospitais da Universidade de Coimbra de 1989, com a duração de um ano, que contou com 77 doentes observados por reações cutâneas adversas, 3,6 % revelaram a presença de EPF (3,2% do total das reações adversas documentadas).<sup>26</sup> No Reino Unido foram reportados ao Comité de segurança do medicamento 208 casos de EPF entre Janeiro de 1991 e Dezembro de 1999, tendo outros 63 casos sido reportados pela associação britânica de dermatologistas entre 1997 e 1999.<sup>27</sup> Já em França, num estudo retrospectivo multicêntrico que incluiu 17 centros dermatológicos durante um período de 3 anos (2005-2007) foram registados 59 casos<sup>28</sup>, por enquanto na Suíça, num estudo com a duração de 20 anos, que incluiu 1317 reações cutâneas, apenas 6 foram de EPF, ou seja menos de 0,5 %.<sup>29</sup> Na Turquia num estudo com 106 casos de reações cutâneas adversas, 4 casos (3,8%) foram de EPF.<sup>30</sup> Já na região Sahariana do continente Africano, num estudo retrospectivo em Lomé, capital do Togo, foram diagnosticados 321 casos de EPF entre Janeiro de 2006 e Novembro de 2011, representando 68% das toxidermias descritas.<sup>31</sup> No ocidente Africano, em Bamako, Mali, segundo Konaré HD et al, num estudo longitudinal prospetivo com 61 casos realizado entre Julho de 2005 e Outubro de 2006, o EPF

representava 30,6% (26 casos) das toxidermias relatadas.<sup>32</sup> No continente Asiático, num estudo retrospectivo realizado no Sudoeste da China que incluiu 448 casos de reações cutâneas adversas medicamentosas, entre 2010 e 2017, 6,5 % (29 casos) foram de EPF<sup>33</sup>; 9 % numa série prospetiva em Bangkok, Tailândia<sup>34</sup>, e representaram 11,1 % das reações cutâneas adversas medicamentosas (de um total de 451 casos) na Índia.<sup>35</sup>

As principais categorias de agentes causais de EPF incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), antibióticos, compostos azólicos, mucolíticos, antiepiléticos, inibidores da bomba de prótons (IBP), aspirina, acetaminofeno, dapsona, barbitúricos, anti-histamínicos, sildenafil e fenotiazidas, apesar de numerosos outros agentes e certos alimentos como os cajus e o alcaçuz também terem sido reportados como agentes causais.<sup>36,37</sup> Existem também casos reportados de EPF por exposição a aditivos alimentares, tipicamente corantes, bem como a contrastes iodados. O contacto com estes agentes pode acontecer por qualquer via, incluindo oral, rectal ou endovenosa.<sup>36,37</sup>

No que se refere à sua fisiopatologia, esta assenta num modelo de hipersensibilidade do tipo IV aos agentes causais por via de uma reação mediada por linfócitos T CD8+ (92.6% ± 1.7%).<sup>38</sup> Após administração do agente causal estas células, com um fenótipo de memória efetor residentes na epiderme, têm um papel major no desenvolvimento do dano tecidual localizado<sup>38</sup>, uma vez que são um subtipo de células T que efetuam vigilância local, e não migram para além da pele, onde atuam como células sensores de alarme ou citotóxicas.<sup>39,40</sup>

Mizukawa Y et al demonstrou que as células T CD8+ intraepidérmicas que residem nas lesões de EPF mantêm um fenótipo de memória efetor mesmo nas lesões “em repouso” antes da prova de provocação tendo a capacidade de produzir níveis elevados de IFN- $\gamma$ . Esta produção precoce de IFN- $\gamma$  *in situ* só foi observada na área das lesões, e não na pele perilesional, levando ao desenvolvimento da agressão epidérmica localizada. Estes resultados indicam que as células T CD8+ intraepidérmicas mantêm-se num estado de pré-ativação nas lesões de EPF e que têm uma cinética que responde rapidamente aos testes de provocação com a produção de IFN- $\gamma$  (mecanismo primário dos subsequentes estados destrutivos desta patologia).<sup>9</sup>

Segundo Teraki Y et al, a maioria das células de fenótipo CD8+ expressa antigénio associado a linfócitos cutâneos, e a coloração intracelular demonstrou que a maioria das células T CD8+ tinham capacidade de produzir IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  mas produziam pouca IL-2 e IL-4. Nas lesões de EPF após provocação existiu um número elevado de células T CD4+ produtoras de IL-10 que migraram para a epiderme da lesão, sendo que destas, 70% expressavam CD25 atribuindo-se a progressão das lesões às células efetoras CD8+ produtoras de IFN- $\gamma$  e a resolução das lesões a células reguladoras CD4+ produtoras de IL-10 (38). O influxo de células CD4+, incluindo células T reguladoras Foxp3+ (Tregs) durante a evolução das lesões modela o dano produzido pela ativação das células intraepidérmicas

CD8+. A IL-15 que é produzida pela epiderme lesional pode manter a sobrevivência das células T CD8+, mesmo na ausência de estímulo antigénico, durante longos períodos temporais (superiores a quatro anos).<sup>41</sup>

Os testes patch são considerados metodologias fiáveis e seguras no estabelecimento do diagnóstico e determinação do agente etiológico. Estes mimetizam clinicamente a patologia e representam uma alternativa simples de iniciar a investigação etiológica, quando em comparação com a prova de provocação oral, ou com testes intracutâneos<sup>14,15</sup>, sendo raras as manifestações clínicas graves provenientes desta técnica.<sup>42,43</sup> Um resultado negativo não exclui a reação ao agente causal mas, quando positivo, revela-o de entre outros possíveis agentes, o que acontece frequentemente dada a habitual polimedicação dos doentes.<sup>15,26</sup> A técnica tem utilidade também na determinação de cross reatividade com outros agentes.<sup>15</sup>

Já a observação histopatológica das diferentes toxidermias pode ser partilhada por diferentes entidades clínicas sendo, por isso, pouco específica e fornecendo apenas pistas que podem corroborar ou contradizer a hipótese diagnóstica colocada pelo clínico.<sup>44</sup>

À observação o EPF causa um padrão de dermatite de interface vacuolar (liquenóide) na epiderme e apresenta queratinócitos necróticos.<sup>36</sup> Existe um infiltrado linfocítico e eosinofílico e estão frequentemente presentes melanófagos da derme que são representativos de um fenómeno recorrente.<sup>36</sup> Pode existir ainda espongiose dérmica e formação de vesículas.<sup>45</sup> Na forma bolhosa de EPF existe a presença de queratinócitos necróticos em toda a espessura epidérmica.<sup>21</sup>

**Tabela 1:** Sumarização dos estudos sobre eritema pigmentado fixo, num total de 71 doentes (38 do género feminino, 32 do género masculino, 1 não especificado) com uma média de idades de  $\approx$  48 anos (19-84), caracterizando a data da publicação do estudo, número de casos, sexo e idade dos doentes, fármaco responsável, tipo e localização das lesões bem como os exames complementares realizados, e ou, escalas aplicadas.

Referência, ano	Fármaco	N	Idade (anos), Género	Tempo após exposição até início do quadro	Localização e descrição das lesões	Teste (s) aplicado (s)
Salman A et al <sup>46</sup> , 2018	Mesalazina: forma oral e em supositório (Asacol®)	1	35 M	NR	Lesões vesiculares e bolhosas acastanhadas-violáceas ligeiramente descamativas, ovais, simétricas. Planta de ambos os pés.	Teste patch às 6 S. Testes positivos – leituras D2 (+) e D5 (+).
Mitsui S et al <sup>47</sup> , 2018	acetaminofeno	1	21 F	acetaminofeno 2x mês há 5 A. Início após 4 A e recidiva após 3 m. Tronco e membros inferiores.	Máculas numerosas, hiperpigmentadas de tom acinzentado, assintomáticas Tronco e membros inferiores.	Teste patch negativo. HTP: degenerescência hidrópica do estrato basal e queratinócitos disqueratósicos + incontinência pigmentar (lesão abdominal). Teste de estimulação linfocitária negativo. Prova de provocação oral positiva às 2h. Imunohistoquímica: redução significativa do número de células CD3+ em repouso ( $36,7 \pm 3,8/\text{mm}^2$ ) em comparação com uma lesão ativa ( $67,4 \pm 13,3/\text{mm}^2$ ) ( $p < 0.05$ ), sem diferença significativa no nº de células.

						CD4+ ou CD8+ entre as duas. Sem infiltração dérmica ou epidérmica de células Foxp3+ (Tregs).
Kilic B et al <sup>48</sup> , 2014	dexcetoprofeno	1	26 M	24 h	Região flexora do antebraço esquerdo. Lesão em placa oval de limites bem definidos, eritematosa-violácea de 3 x 3,5 cm de diâmetro.	Prova de provocação oral positiva.
Nakai N et al <sup>49</sup> , 2015	<i>Loxoprofen sodium hydrate</i>	1	38 M	2 s	Erosões profundas no lábio inferior esquerdo, mucosa oral e glândula peniana.	Teste de transformação linfocitária positivo.
Noguerado-Mellado B et al <sup>50</sup> , 2016	naproxeno	1	38 F	2 h	3 lesões edematosas e plúmbeas no antebraço direito e coxas.	Teste patch positivo em D1.
Suzuki S et al <sup>51</sup> , 2019	naproxeno	1	23 M	4 h	Região inferior do abdômen, coxas e pênis. Múltiplas placas redondas, violáceas de 10 a 20 mm de diâmetro.	HTP: excitose neutrofílica proeminente com raros microabscessos neutrofílicos e vacuolização do estrato basal com queratinócitos necróticos dispersos. Infiltrado neutrofílico superficial; profundo perivascular, e intersticial, de predomínio neutrofílico com eosinófilos dispersos, edema das papilas dérmicas, melanófagos e telangiectasias.
Ben Romdhane H et al <sup>52</sup> , 2019	piroxicam	7	#1: 55M #2: 44M	#1: 2 D #2: 2 D	Lesões entre 1 a 5 cm, bem definidas e com	Teste patch realizado pelo menos 6 s após resolução do episódio em D2, D3 e D4. Todos os doentes, com



			<p>#3: 48F  #4: 39F  #5: 32F  #6: 26F  #7: 40F  média  40 anos  (26-55)</p>	<p>#3: 2 h  #4: 3 D  #5: 2 D  #6: 24 h  #7: 3 h  (2 h a 3 D)</p>	<p>pigmentação residual. O EPF foi múltiplo (2 a 4 lesões) em cinco dos doentes e solitário em dois. #1 e #4 apresentaram lesões bolhosas. Existiu afeção das extremidades superiores em 5 casos, seguindo-se a face e o tronco, como localizações preferenciais. Sem envolvimento das mucosas.</p>	<p>resultados positivos, exceto no #4, onde uma nova exposição acidental ao fármaco ajudou no estabelecimento do diagnóstico.</p>
<p>Marques LP et al <sup>53</sup>,  2018</p>	<p>nimesulide</p>	<p>1</p>	<p>23 F</p>	<p>Episódios esporádicos há 3 A com agravamento progressivo.</p>	<p>Máculas eritematosas nos membros inferiores que regrediam após algumas horas. Com a reexposição tornaram-se mais numerosas, pruríticas e eritematosas e violácias com extensão para o tronco, e que deixavam</p>	<p>Teste patchs (+++) com nimesulide.  HTP: hipergranulose, necrose de queratinócitos, acrosiringio adjacente à região luminal e queratinócitos infundibulares imediatamente adjacentes aos ductos foliculares. Infiltrado linfocítico moderado e numerosos melanófagos localizados em torno dos vasos superficiais da derme papilar.</p>

					pigmentação residual. Envolvimento das mucosas com ulcerações orais, edema palpebral e hiperémia conjuntival.	
Zaouak A et al <sup>54</sup> , 2018	ácido mefenâmico	1	43 M	3 D	Erosão linear no dorso da língua com aparência aftóide, erosões na glândula parotídea com crostas. Placas bem demarcadas nos antebraços e face.	HTP: presença de bolhas subepidérmicas com material fibroso com poucos eosinófilos. A presença de queratinócitos necróticos na epiderme estava associada a degeneração hidróptica da membrana basal em adição a um infiltrado inflamatório com linfócitos e eosinófilos. Teste patch positivo (realizado às 6 s). I4.
Cebeci F et al <sup>55</sup> , 2016	acetaminofeno	1	49 F	Reativação mensal das lesões há 1 A (encontrava-se a tomar o fármaco há 2 A).	Lesões eritematosas, violáceas, bolhosas e com edema, de dimensão de 3 cm x 3 cm e forma ovalada no antebraço direito.	HTP: alterações vacuolares do estrato basal, a presença de queratinócitos necróticos e infiltrado linfocítico superficial e profundo perivascular com muitos eosinófilos nas papilas dérmicas. Escala de Naranjo = 10. Critérios WHO-UMC: certeza.
Antunes J et al <sup>56</sup> , 2014	etoricoxib	1	38 M	15 a 30 minutos.	Múltiplas lesões eritematosas e pruriginosas de limites	Testes patch realizados vários meses após resolução do último episódio, positivos em D2 e D4.

					bem definidos, com um diâmetro entre 1 a 4 cm nos membros superiores, tronco e genitais que resolviam com hiperpigmentação.	
Sousa AS et al <sup>57</sup> , 2016	etoricoxib	1	74 F	12 h	Lesão em placa de coloração violácea com 5 cm de diâmetro e uma bolha de localização central na face medial do quinto dedo da mão direita, bem como múltiplas lesões arredondadas e eritematosas na região superior do dorso e na face lateral dos braços.	Teste patch positivo. HTP: espongirose, exocitose linfocitária e marcada vacuolização das células do estrato basal com queratinócitos apoptóticos associados a um infiltrado linfocítico na derme. Cross reatividade para celecoxib.
Movsisyan M et al <sup>16</sup> , 2019	etoricoxib	1	46 F	NR	Lesões maculopapulares pruriginosas na face e uma lesão única (2 cm) do lado esquerdo do abdômen.	Teste de estimulação linfocitária positivo.
Miroux-Catarino A et al <sup>58</sup> , 2019	etoricoxib	1	54 F	1 D	Lesão bolhosa na mucosa oral e região	Teste patch positivo nas lesões residuais (leitura em D3).

					perioral associada a reativação de lesões violáceas pré existentes.	HTP: infiltrado intersticial superficial, bem como infiltrado perivascular na derme composto por linfócitos e eosinófilos com necrose epidérmica extensa e formação de bolhas.
Cantero Macedo AM et al <sup>59</sup> , 2019	etoricoxib	1	74 F	h de evolução (início da toma do fármaco há 4 D).	2 lesões pruriginosas maculares e eritematosas, bem definidas, com centro violáceo. Uma na face lateral do terço superior da perna esquerda e outra na face posterolateral do terço inferior da perna direita (edematosa com conteúdo sero hemorrágico).	Testes epicutâneos negativos. Prova de provocação oral positiva.
Ammar H et al <sup>60</sup> , 2019	Celecoxib	1	34 F	1 s	Placa oval bolhosa, bem circunscrita de 8 cm de diâmetro na face anterior do pescoço com extensão até ao queixo.	HTP: presença de vários queratinócitos apoptóticos, espongirose da epiderme associada com uma marcada vacuolização do estrato basal. Lesões acompanhadas por um infiltrado de linfócitos, eosinófilos e neutrófilos. Teste patch às 6 s negativo em D2 e D3. Prova de provocação oral positiva. Escala de Naranjo = 10.
An I et al <sup>61</sup> , 2017	azitromicina	1	50 F	3 D	Múltiplas lesões eritematosas, plúmbeas, e bem delimitadas, de	Escala de Naranjo = 7.

					diferentes dimensões, na face anterior de ambas as pernas que resolveram com hiperpigmentação.	
Das A et al <sup>62</sup> , 2016	azitromicina	1	35 M	1 D	Múltiplas lesões eritematosas com 2 a 4 mm, lesões erosivas na região genital e uma lesão bolhosa na face anterior do tornozelo esquerdo.	Escala de Naranjo= 6. Critérios WHO-UMC: provável.
Pereira ARF et al <sup>23</sup> , 2019.	sulfametoxazol-trimetropim	1	68 M	1 D	Lesões eritematosas na face medial do membro superior direito, face anterior e posterior da coxa esquerda, e face posterior da coxa direita. No terceiro dia as lesões progrediram com o aparecimento de bolhas na região palmar, membro superior direito e pé esquerdo.	Prova de provocação oral.



Zaouak A et al <sup>63</sup> , 2018	doxiciclina	1	50 F	24 h	Lesões pruriginosas, de limites mal definidos, violáceas, com formação de bolhas tensas, em ambas as palmas.	HTP: degeneração hidróptica da membrana basal, um infiltrado perivascular formado de linfócitos, eosinófilos e eritrócitos na derme. Teste patch: leituras em D2 e D4 fortemente positivas nas áreas das lesões. Escala de Naranjo= 8. I3.
Nair PA <sup>64</sup> , 2015	ciprofloxacina	3	#1: 53 M #2: 41 M #3: 22 M	1 s	#1: Múltiplas lesões eritematosas a violáceas, de limites bem definidos no pescoço, virilhas, abdómen, membros superiores e coxas. #2: Múltiplas placas hiperpigmentadas com lesões bolhosas. Afeção bilateral das mãos, pernas, bem como dos genitais. #3: Placas hiperpigmentadas com lesões crostosas. Afeção dos lábios.	Nos três pacientes foram aplicadas escalas, todas elas com os mesmos resultados. Escala de Naranjo = 8. Critérios WHO-UMC: certeza. I3.

Hanson JL e Warshaw EM <sup>65</sup> , 2015	ciprofloxacina	1	44 F	NR. Surtos ocorreram a cada poucos meses nos últimos 2 A.	Lesão bolhosa hiperpigmentada, azul acinzentada, circunferencial, no quarto dedo da mão esquerda.	Teste patch lesional em casa concordante com o diagnóstico de EPF. Biópsia anterior das lesões concordante com EPF.
Garnica Velandia DR et al <sup>66</sup> , 2017	ciprofloxacina	1	75 F	48 h	Múltiplas lesões eritematosas em placas, de diferentes dimensões, > 3 cm, na perna direita, coxas e braço esquerdo.	Prick negativo. Teste patch negativo. Prova de provocação oral positiva às 48h. HTP: a presença de dermatite perivascular linfocítica com ligeira espongirose da epiderme. Os testes cutâneos foram realizados com ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina e moxifloxacina. Os testes prick foram positivos para ofloxacina e moxifloxacina, e negativos para a cirpofloxacina, norfloxacina e a levofloxacina.
Guliani A e Chauhan A <sup>18</sup> , 2019	itraconazol	1	22 M	10 h	Lesão única na coxa direita, oval, ligeiramente edemaciada, em placa, de coloração vermelho vivo a escuro com 4,5 cm x 3 cm com um halo eritematoso.	Prova de provocação oral positiva. HTP: dermatite de interface, com a epiderme a mostrar excitose linfocítica, alterações vacuolares da camada basal e queratinócitos apoptóticos. Infiltrado liquenóide composto por células linfomorfonucleares com eosinófilos ocasionais. Incontinência pigmentar na derme superior.

Schneller Pavelescu L et al <sup>67</sup> , 2019	fluconazol	1	20 F	60 a 120 min	Lesão em placa purpúrica avermelhada do lado esquerdo da face e vesículas agrupadas sobre uma base eritematosa (semelhantes a lesões de Herpes simplex) na base do lábio inferior.	Prova de provocação oral positiva. Sem cross reatividade com itraconazol.
Quint T et al <sup>68</sup> , 2019	fluconazol	1	66 F	3 meses	Máculas arredondadas eritematosas de limites bem definidos e placas em ambas as pernas.	Testes intradérmicos e Teste patch negativos, pelo que fez prova de provocação oral com resultado positivo. Biópsia compatível com o diagnóstico de EPF. Sem cross reatividade ao itraconazol e ao metronidazol.
Kastalli S et al <sup>69</sup> , 2014	miconazol	1	55 M	6 h	Duas lesões em placa, de forma oval, com 1 a 2 cm de diâmetro localizadas no escroto e no pênis.	HTP: vacuolização do estrato basal, melanóforos da derme e um infiltrado superficial perivascular linfocítico. Prova de provocação oral positiva.
Emre S et al <sup>70</sup> , 2017	ornidazole	1	48 F	2 h	Lesão violácea com 6 cm x 7 cm com uma bolha central com 2 cm x 4 cm na região central da planta do pé esquerdo.	HTP: espongiose, vesículas espongiocíticas e queratinócitos necróticos na epiderme, infiltrado misto intersticial e perivascular de células inflamatórias e leucócitos eosinofílicos na derme.

Özkaya E et al <sup>71</sup> , 2017	ornidazole	1	78 F	NR	Lesões purpúricas circulares, bem definidas e em placas em ambas as pernas.	HTP: dermatite de interface e vasculite leucocitoclástica. Prova de provocação oral positiva. Cross reatividade negativa com outros imidazóis.
Singh R et al <sup>72</sup> , 2016	tinidazole	1	50 M	2 D	Úlcera dolorosa, eritematosa de aspeto amarelo esbranquiçado no bordo lateral da língua.	Prova de provocação oral positiva.
Huertas AJ et al <sup>73</sup> , 2015	atorvastatina	1	84 M	NR (lesões mantidas há 7 meses)	Múltiplas máculas eritematosas com extensão ao tronco e aos braços.	HTP: dermatite crónica superficial com um infiltrado constituído por leucócitos, células polimorfonucleares e eosinófilos. Teste patch positivo (++) em D4 para atorvastatina, bem como para sinvastatina em D2 (+) e D4 (++)
Wong ITY et al <sup>74</sup> , 2018	rosuvastatina sinvastatina	1	55 F	1 s	Múltiplas lesões eritematosas acinzentadas, com atrofia dérmica que persistiram durante 5 meses na coxa direita (10 cm x 11 cm) e que reativaram com o acréscimo de novas lesões (mucosa oral, flanco esquerdo e dorso)	HTP: ligeiras alterações vacuolares do estrato basal e ligeira paraqueratose focal em conjunto com a ausência de queratinócitos necróticos em todas as camadas da epiderme. As lesões recorreram com sinvastatina.

					após a toma de sinvastatina.	
Steber CJ et al <sup>75</sup> , 2016	metformina	1	56 F	2 meses	Pequenas lesões, circulares, eritematosas, com pústulas ligeiras nas palmas e plantas.	Escala de Naranjo = 8.
Damiani G et al <sup>76</sup> , 2016	dapagliflozina	1	63 M	15 D	Lesões eritematosas, bem definidas na glândula peniana.	HTP e prova de provocação oral positiva.
Calvão J et al <sup>77</sup> , 2020	rupatadina	1	62 M	(alguns dias)	Lesões eritemato-violáceas na região cervical, suprapúbica e peniana com recorrência nas mesmas localizações e que resolveram com pigmentação castanha-acinzentada residual.	Teste patch positivo (++) em pele glabra em D2 e D3 e negativo na área das lesões para rupertadina e desloratadina. 15 controlos negativos. Repetido Teste patch com rupertadina em pele glabra: resultado positivo em D2 HTP: dermatite de interface com vacuolização do estrato basal associada com dermatite espongiótica com exocitose linfocitária e infiltrado linfomononuclear perivascular com raros eosinófilos.
Sim DW et al <sup>78</sup> , 2021	erdosteína	1	35 F	2 h	Angioedema e rash pruriginoso caracterizado por placas eritematosas bem definidas nas mãos e braços.	Escala de Naranjo = 8. Prova de provocação oral positiva. Anafilaxia e reação de EPF.
Gupta S et al <sup>79</sup> , 2020	rabeprazol	1	35 M	12 h	Múltiplas lesões hiperpigmentadas e	Escala de Naranjo = 12 Prova de provocação oral positiva



					eritematosas: tronco e extremidades de tamanho 1 x 2 cm até 4 x 5 cm.	
Sobrino-García M et al <sup>80</sup> , 2019	esomeprazol, metronidazol, levofloxacina	1	73 M	48 h	Placa eritematosa e edematosa que progrediu para a formação de uma bolha na glândula peniana.	Teste patch para amoxiciclina, amoxiciclina e ácido clavulânico, ciprofloxacina, gentamicina, esomeprazol, metronidazol e omeprazol realizados em pele glabra negativos em D2 e D4. Provas de provocação oral positivas para esomeprazol, metronidazol e levofloxacina e negativas para amoxiciclina, ciprofloxacina, claritromicina e gentamicina.
Montazer F et al <sup>81</sup> , 2020	tansulosina	1	54 M	2 s	Lesão plúmbea na perna.	HTP: acantose ligeira da derme com focos de paraqueratose, pouca exocitose linfocítica, espongirose moderada e dano vacuolar focal do estrato basal com a presença de corpos. Infiltração linfocítica moderada na derme superficial, bem como moderado infiltrado eosinofílico.
Deno R et al <sup>82</sup> , 2020	alil isopropil acetil ureia	1	52 F	(algumas) h	Eritema difuso, pruriginoso da face com pequenas vesículas e crostas. Lesão de pequenas dimensões arredondada no antebraço esquerdo.	HTP: alterações vacuolares ao nível da junção dermoepidérmica, numerosos queratinócitos na epiderme, presença de infiltrado inflamatório. Teste patch positivo em D2 e D3 na região das lesões.
Bhatia A et al <sup>83</sup> , 2018	sunitinib	1	65 M	1 D	Mácula violácea única, pruriginosa no 1º espaço	Escala de Naranjo > 9

					digital no dorso da mão esquerda.	
Li PH et al <sup>84</sup> , 2019	adalimumab	1	40 F	4 h	Lesões na face anterior da perna esquerda, bem demarcadas que começavam por ser pruriginosas com sensação de queimadura e que progrediram para uma placa oval de 10 cm de diâmetro que resolveu com hiperpigmentação residual.	Teste patch realizado às 8 s. Negativo na região da lesão em D2 mas fortemente positivo (++) em D4. Sem cross reatividade para golimumab após prova de provocação oral.
Trautmann A et al <sup>85</sup> , 2019	iobitridol	1	Média de idades 58 (44-80) NR	NR	Lesões bem circunscritas, eritematosas e bolhosas na região dorsal das mãos e pés compatíveis com EPF multilocular.	Teste intradérmico positivo para iobitridol e lopromide; Negativo para lopamidol e lomeprol. Prova de provocação intravenosa tolerada para lopamidol.
Epskamp C et al <sup>86</sup> , 2016	iodixanol	1	70 M	24 h	Lesão bolhosa de conteúdo hemorrágico com 2,5 cm x 1,5 cm de dimensões e um fundo eritematoso na porção	HTP: espongirose e hiperqueratose. A região superior da derme apresentava um infiltrado perivascular com neutrófilos e eosinófilos. Presentes alguns graus de inflamação intersticial. Teste patch na região da lesão e de controlo negativos.

					interna do 3º dedo esquerdo.	
Broche C et al <sup>87</sup> , 2019	fulvestrant	1	69 F	4 meses	Múltiplas lesões eritematosas na região inferior das costas e abdômen, associadas com prurido e sensação de queimadura. Lesões redondas, pigmentadas, com no máximo alguns centímetros de diâmetro.	HTP: dermatite liquenóide sutil com vacuolização da membrana basal, queratinócitos apoptóticos e incontinência pigmentar. Teste patch positivos em D2 e D4 (realizados 4 semanas após a suspensão terapêutica).
Lee HJ et al <sup>88</sup> , 2016	aciclovir	1	51 F	NR	Lesões múltiplas, eritematosas, violáceas, ao longo dos membros inferiores	Prick e Teste patch negativos. Prova de provocação oral positiva. HTP: degeneração vacuolar do estrato basal da epiderme, incontinência pigmentar e presença de infiltrado inflamatório nas papilas dérmicas. Prova de provocação oral positiva também para valaciclovir e famciclovir.
Temiz SA et al <sup>89</sup> , 2019	entecavir	1	50 F	NR	Lesão bolhosa, eritematosa, com 3 cm x 2 cm, na face lateral da perna direita	HTP: edema significativo das papilas dérmicas e infiltrado inflamatório rico em linfócitos, acompanhados de eosinófilos, bem como degeneração vacuolar do estrato basal e dissociação da queratina. Teste de imunofluorescência direta negativo. Foi aspirado líquido da lesão e enviado para culturas- não foi detetado crescimento celular.

Watts TJ et al <sup>90</sup> , 2019	clorexidina (desinfetante bocal)	1	69 F	48 h	Lesão macular única, ovalada, eritematosa, na região inferior do dorso com progressão nas 72 horas para uma lesão em placa de coloração violácea, limites bem definidos, e hiperpigmentada.	Teste patch realizados após três meses: leituras positivas em D1 e D2 (++) , e negativas em D4. Prick test negativo.
Ngwasiri CA et al <sup>91</sup> , 2018	ivermectina	1	75 M	(algumas) h	Múltiplas lesões hiperpigmentadas que ocupavam aproximadamente 2/3 da área corporal. Bem definidas, circulares, eritematosas, hiperpigmentadas e distribuíam-se pela face, pescoço, dorso, virilhas e em ambas as extremidades. As suas dimensões variavam entre 1 cm x 3 cm a 7 x 10 cm.	Escala de Naranjo = 7
Gopal S et al <sup>92</sup> , 2018	cetirizina	1	34 F	8 h	Múltiplas lesões pruriginosas,	Escala de Naranjo =7. Critérios WHO-UMC: reação provável à cetirizina

					hiperpigmentadas em ambos os antebraços, pernas, pés e no lado direito do tórax.	
Bhari N et al <sup>93</sup> , 2017	levocetirizina cetirizina hidroxizina	1	21 M	1 h	Múltiplas lesões pruriginosas eritematosas e placas edematosas com 2 dias de duração nos lábios, tronco e membros.	Provas de provocação oral positivas para cetirizina e levocetirizina. Teste patch positivo para hidroxizina.
Gupta A et al <sup>94</sup> , 2018	Maleato de feniramina	1	27 F	8 h	Múltiplas lesões plúmbeas, circulares, bem definidas em forma de placas eritematosas com hiperpigmentação e bolhas presentes nos dedos, pulsos, abdômen e coxas.	HTP: a presença de queratinócitos necróticos em toda a espessura da pele e separação da epiderme da derme. Derme mostrou incontinência pigmentar, proliferação vascular e presença moderada de um infiltrado inflamatório com poucos eosinófilos. Escala de Naranjo = associação provável.
Agulló-García A et al <sup>95</sup> , 2018	lorazepam	1	68 M	8 h	Múltiplas lesões maculares, pruriginosas e que resolveram com hiperpigmentação no tronco e membros.	Teste patch negativos em D2 e D4. Prick test e testes intradérmicos negativos. Prova de provocação oral positiva.

Oda T et al <sup>96</sup> , 2016	febuxostat	1	34 F	7 D	Máculas castanho escuro em ambas as coxas.	HTP: queratinócitos disqueratósicos na epiderme, degeneração liquefativa dos queratinócitos basais e a presença de um infiltrado linfocítico na derme superior e epiderme. Teste de ativação linfocitária negativo. Teste patch positivo.
Soria A et al <sup>97</sup> , 2015	2-Mercapto-ethane sulfonate sodium (mesna); (Uromitexan)	3	#1 53 F #2 45 M #3 40 F	#1: 9 meses #2: 24 meses #3: 20 meses	#1 48h após administração (a realizar tratamento há 9 meses). #2 24h após administração (a realizar tratamento há 24 meses). #3 24h após administração (a realizar tratamento há 20 meses).	Teste patch D2 e D4 positivos em todos os doentes.
Sasaki-Saito N et al <sup>98</sup> , 2016	ropinirole	1	60 F	3 h (na sétima administração)	Múltiplas lesões bem definidas rodeadas por eritema no braço direito (que se tornaram progressivamente pigmentadas).	HTP: infiltrado linfocítico na epiderme e derme superior. Teste patch negativo (realizado após 2 s). Teste de estimulação linfocitária positivo.

Allchurch LG et al <sup>99</sup> , 2014	propofol	1	75 M	6 h	Eritema, edema peniano severo e erosões superficiais na glândula.	Prova de provocação oral positiva. Biópsia ao 14º dia após regressão das lesões não revelou uma reação liquenoide- repetida após prova de provocação oral - reação liquenoide densa com infiltrado de células inflamatórias na derme superficial.
Ghoshal L e Sinha M <sup>100</sup> , 2015	modafinil	3	#1 23 M #2 19 M	#1: 2 D #2: 1 D	#1: lesão erosiva, dolorosa na região esquerda do palato. O fundo da lesão era eritematoso, de limites bem definidos. #2: lesão dolorosa anular eritematosa na região palmar da mão direita.	#1: HTP: degeneração hidróptica do estrato basal e um infiltrado linfocítico com a presença de macrófagos dérmicos. Escala de Naranjo= 6. #2: HTP: degeneração hidróptica do estrato basal, incontinência de melanina e um infiltrado mononuclear denso na derme. Escala de Naranjo= 6.
Zhang M et al <sup>101</sup> , 2019	álcool	1	60 M	NR	Máculas eritematosas e pruriginosas na região perioral	HTP: hiperqueratose e paraqueratose no estrato córneo, acantose e espongiose na epiderme e degeneração com liquefação localizada na junção dermo-epidérmica; região superior da derme- infiltrado moderado de linfócitos, eosinófilos e melanófagos.
Sommer C et al <sup>102</sup> , 2017	Quinina-Tonic Water®.	1	54 F	NR	Há 25 A história recorrente de lesões eritematosas e bolhosas no 1º e 2º dedos de ambas as mãos, bem como na face dorsal da	HTP: espongiose, queratinócitos apoptóticos, incontinência de pigmento e infiltrado perivascular linfocítico com numerosos mastócitos e neutrófilos ocasionais. Teste patch negativo.

					articulação metatarsal da 3ª falange do 3º dedo do pé direito.	Prova de provocação oral positiva duas horas depois, com reativação das lesões nas mesmas localizações. Teste patch com Tonic Water® e cloroquina (Resoquin®) negativo.
--	--	--	--	--	--	---

HTP: Histopatologia; NR: Não Refere; M: género Masculino; F: género Feminino; h: horas; s: semana; D: Dia; A: ano; #: paciente número.

**Tabela 2:** Sumarização dos resultados dos estudos relativos à forma generalizada de eritema pigmentado fixo. Total de 13 doentes, com uma média de idades de ≈ 54 anos (19-84). Caracterização da data da publicação do estudo, número de casos, idade e género, fármaco responsável, tipo e localização das lesões bem como os exames complementares realizados, e ou, escalas aplicadas.

Referência, ano	Fármaco	N	Idade (anos), Género	Tempo após exposição até início do quadro	Localização e descrição das lesões	Teste (s) aplicado (s)
Bataille M et al <sup>103</sup> , 2017	Amoxicilina e ácido clavulânico	1	86 M	5 D	Erupção macular eritematosa com bolhas tensas de grandes dimensões nas palmas, numerosas bolhas de menores dimensões sobre placas inflamatórias no dorso e descolamento epidérmico da pele da coxa. Afeção mucosa com a formação de uma	HTP: numerosos melanófagos acompanhados por um infiltrado linfocítico e eosinofílico com um nível baixo de apoptose dos queratinócitos.



					bolha de grandes dimensões no palato. 20 % de área de descolamento. Nos dias seguintes desenvolveu lesões em placa pigmentadas.	
Bakke JR et al <sup>104</sup> , 2019	vancomicina ev	1	31 F	dias	Múltiplas manchas violáceas escuras com eritema periférico e placas finas no tronco e extremidades, com acentuação nas áreas de pregas cutâneas.	HTP: uma interface de dermatite com alterações vacuolares proeminentes ao nível do estrato basal, numerosos queratinócitos necróticos e eosinófilos concomitantemente. imunofluorescência direta: fortes depósitos lineares de IgA ao nível da junção dermo-epidérmica.
Mitre V et al <sup>105</sup> , 2017	ceftriaxone	1	50 F	24 h	Lesões generalizadas, dolorosas, irregulares, com manchas eritematosas escuras a violáceas e placas finas muitas delas com bolhas flácidas sobrepostas. As lesões encontravam-se dispersas ao longo de todo o tronco e membros com menor	Duas análises HTP repetidas: dermatite de interface com predomínio linfocítico, numerosos melanófagos e queratinócitos necróticos dispersos. Imunofluorescência direta negativa.

					envolvimento da face e pescoço. Ulcerações da mucosa oral, estomatite e lesões crostosas labiais. Envolvimento > 50 % da área corporal total e uma % de descolamento > a 30 %.	
Paul R et al <sup>106</sup> , 2017	diclofenac (oral)	1	46 M	NR	Aparecimento súbito de manchas escuras hiperpigmentadas no tronco e membros, que cobriam uma área > 50 % da área corporal. Não pruriginosas e indolores, bem delimitadas com eritema periférico.	HTP: alterações de dermatite de interface vacuolar
Malviya N et al <sup>21</sup> , 2017	ibuprofeno	1	40 M	24 h	Numerosas máculas ovais eritematosas a violáceas, com centros mais escuros, coalescentes com manchas confluentes envolvendo a região periorbitária, pescoço, dorso e extremidades.	HTP: dermatite de interface focal consistindo maioritariamente na presença de linfócitos, histiócitos e raros eosinófilos, com numerosos melanófagos, muitos dos quais localizados profundamente na derme. Queratinócitos necróticos dispersos. Presença de necrose epidérmica abaixo de uma camada córnea.

					<p>Presença de bolhas flácidas mais proeminente nos antebraços. Lesões Nikolsky positivas (área de superfície corporal de 16%). Conjuntivas estavam poupadas e o vermillion do lábio superior apresentava pequenas erosões, sem úlceras intraorais. Erosões difusas na glândula e porção distal do pênis.</p>	
Tavares AF et al <sup>107</sup> , 2019	ibuprofeno	1	47 F	NR	<p>Placas anulares eritematosas com vesículas e pústulas, algumas agrupadas à periferia das lesões com uma configuração herpetiforme dispersa pelo tronco e coxas.</p>	<p>HTP e Teste patch realizados 3 meses depois, leituras em D2 e D3 (++) com pústulas à periferia do local. Imunofluorescência direta foi negativa para depósitos de IgA. Biópsia excisional de uma pústula corroborou a hipótese de toxidermia.</p>

Elsner P e Mockenhaupt M <sup>108</sup> , 2018	metamizol	1	68 M	2 D	Lesões bolhosas generalizadas.	HTP apontou para o diagnóstico de EPF bolhoso.
Kornmehl H et al <sup>109</sup> , 2018	Piperacilina/tazobactam	1	31 M	Exposição prévia: 2 meses antes Reaparecimento das lesões no dorso da mão.	Lesões múltiplas não pruriginosas, acinzentadas, escuras, com máculas de duas tonalidades e manchas com <3 cm nas mãos, membros e abdômen.	HTP: alterações vacuolares juncionais e queratinócitos necróticos ao longo da junção dermo epidérmica, bem como um infiltrado superficial, predominantemente linfocítico com eosinófilos e neutrófilos dispersos. Presença de melanófagos em torno de vasos superficiais.
Iliyas M et al <sup>110</sup> , 2018	ciprofloxacina	1	19 M	24 h	Múltiplas lesões não bolhosas (12, das quais 12 no tronco e 4 nas extremidades), circulares eritematosas, bem delimitadas com um centro escuro e uma periferia mais clara ao longo do tórax, abdômen, pescoço, dorso, ombro esquerdo e coxas. Lesão de maiores dimensões com 6 cm x 5 cm na região infra-axilar esquerda.	Escala de Naranjo= 5 <i>Hartwig et al scale</i> : severidade moderada

Ramírez-Bellver JL et al <sup>111</sup> , 2017	metformina	1	86 M	NR	Múltiplas lesões circulares ou ovais, máculas eritemato-violáceas observadas principalmente nos membros inferiores, particularmente na região nadequeira. Sem envolvimento da mucosa oro-genital. Erupção pruriginosa com envolvimento dos membros inferiores, antebraços e mãos.	HTP: dermatite de interface com degeneração vacuolar do estrato basal, queratinócitos necróticos dispersos e infiltrado perivascular linfo-histiocítico. Na derme profunda histiócitos com células no seu citoplasma. Coloração com <i>Lymphoid enhancer binding factor 1 immunostain</i> demonstrou que a maioria destas células eram linfócitos. Caso de EPF generalizado com hemofagocitose cutânea, tendo sido realizada análise imunohistoquímica. Escala de Naranjo = 5.
Vide J et al <sup>112</sup> , 2016	bromexina	1	60 M	NR	Múltiplas lesões bolhosas arredondadas, eritematosas e violáceas, dispostas em manchas e placas bem delimitadas. Estas estavam dispostas ao longo do tronco, membros inferiores e pele dos genitais.	HTP: dermatite de interface com eosinófilos e alguns neutrófilos, edema da derme, alterações vacuolares e corpos de <i>Civatte</i> . Teste patch com resultados fortemente positivos em D2.
Combemale L et al <sup>113</sup> , 2020	trazodona	1	86 M	24 h	3 a 4 máculas eritematosas	HTP: espongirose epidérmica com excitose linfocítica na derme superficial com alguns eosinófilos, infiltrado na

					arredondadas, não infiltradas que resolveram com pigmentação na face e , com reexposição reapareceram nas mesmas localizações e se espalharam a todo o corpo. Algumas das lesões tornaram-se bolhosas.	região perivascular na profundidade da derme com linfócitos, alguns eosinófilos e melanófagos na derme superficial. Teste patch positivos para trazodona em D2 e D3, com aumento da reação eritemato-bolhosa no último. Também realizados para acetaminofeno- resultados sido negativos.
Carneiro-Leão L et al <sup>114</sup> , 2019	etoricoxib	1	51 F	12 h	Múltiplas lesões violáceas, em placa, pruriginosas e dolorosas nos ombros, cotovelos e na porção superior da coxa direita.	Testes patchs positivos nas lesões da coxa para etoricoxib e celecoxib.

NR: Não Refere; M- gênero Masculino; F- gênero Feminino; h: horas; s: semana; D: Dia;

**Tabela 3:** Sumarização dos estudos relativos à dermatite auto-imune por progesterona com apresentação de eritema pigmentado fixo. Total de 4 doentes, com uma média de idades de 30 anos (21-46 anos). Caracterização da data da publicação do estudo, número de casos, idade, início do quadro e desenvolvimento das lesões, teste (s) aplicado (s) e tratamento.

Referência, ano	N	Idade	Início do quadro  Período de	Localização das lesões	Teste (s) aplicado (s)	Tratamento
-----------------	---	-------	------------------------------	------------------------	------------------------	------------

			<b>desenvolvimento das lesões</b>			
Bhardwaj N et al <sup>13</sup> , 2019	1	27	2 D prévios à menstruação   6 meses.	1 lesão hiperpigmentada de 5 x 4 cm na face lateral do terço superior da coxa esquerda com pequenas áreas de hipopigmentação. Sem afeção das mucosas.	Administração intradérmica de progesterona em pele íntegra do antebraço e na área de lesão. Realizada administração de controlo com solução salina. 30 min depois eritema, edema e induração numa área de 1 cm x 1 cm na região da lesão e de 1,5 cm x 1,5 cm no antebraço. O resultado positivo persistiu durante 24 h. HTP: degeneração vacuolar e incontinência pigmentar.	COC
Carrasco-Zuber JE et al <sup>12</sup> , 2018	1	26	1 D antes do início da menstruação e desapareciam 3 D depois do término  5 meses.	Lesões em placas violáceas, bem delimitadas, nas regiões axilares, grandes lábios, região interglútea e abdominal.	Biópsia compatível com EPF e Testes intradérmicos com resultados positivos após 3 min, que permaneceram por aproximadamente 6 h.	COC
Mokhtari R et al <sup>115</sup> , 2017	1	46	3-4 D antes do início da menstruação com resolução 1-2 D após término  10 meses.	Lesões pruriginosas de coloração acastanhada escura, recorrentes no lábio inferior, antebraços, cotovelos e nádegas bilateralmente que resolviam com hiperpigmentação residual. Em	HTP: <i>basket weave</i> do estrato córneo, degeneração vacuolar do estrato basal, e corpos de Civatte. Derme com infiltrado linfocítico superficial ligeiro e incontinência pigmentar. Administração intradérmica de progesterona no braço esquerdo em pele glabra e de solução salina para controlo. 36 h depois prurido e eritema no	30 mg id de prednisolona antes da menstruação . Reativação das lesões mas com

				cada episódio < 10 % da área total de superfície corporal estava envolvida.	local de administração. 1 s depois placa violácea nessa mesma localização.	menor gravidade.
Salman A e Ergun T <sup>116</sup> , 2017	1	21	2 D antes da menstruação  9 meses.	Máculas eritematosas, descamativas no antebraço direito com eritema violáceo na região extensora da mão e antebraço direito.	Administração intradérmica de progesterona com reação urticariforme após 30 min e 24 h. HTP: ligeira espongiose epidérmica, degeneração vacuolar focal do estrato basal e incontinência pigmentar da derme.	Creme de furoato de mometasona e desloratadina oral 3 D antes do início da menstruação

COC: Contraceção Oral Combinada; min: minutos; h: horas; D: dias



## DISCUSSÃO

Analisando os resultados da Tabela 1 verifica-se que existe uma ligeira maioria percentual de doentes do género feminino (55%) e que existe uma distribuição homogénea de idades (19-84 anos), sendo a média de  $\approx 43$  anos. Nesta, verificou-se que os principais agentes causais foram os AINE's (n= 16), seguindo-se os antibióticos e compostos azólicos (n=7), e os anti-histamínicos (n=4). A maioria dos testes patch aplicados (37%) incidiram sobre os doentes expostos a AINE's (n= 10) onde estes apresentaram uma sensibilidade de 80%. Estes resultados percentuais estão em consonância com os apresentados por Andrade et al <sup>117</sup> no período decorrente entre 1990 e 2009, onde foram avaliados 52 doentes com o diagnóstico de EPF por teste patch, sendo que a maioria destes também se verificou ser do sexo feminino (n = 35, e com mais de 50 anos de idade; n= 29, 55,8%). Neste estudo, a distribuição da idades estendeu-se entre os 20-78 anos, com uma média de  $53 \pm 17$  anos, já a sensibilidade foi de, 40,4% o que correspondeu a 21 doentes com testes patch positivos.<sup>117</sup> Os principais agentes implicados foram os anti-inflamatórios não esteróides (n=20), nomeadamente o nimesulide (n = 9), o piroxicam (n = 9), e o etoricoxib (n = 2) sendo a taxa de casos positivos significativamente superior em casos de elevada suspeição clínica. Dos 9 doentes com reações positivas para o piroxicam, 8 também mostraram positividade para o tenoxicam e 2 para o meloxicam, enquanto que não foi observada reação para o lornoxicam. Em adição, nenhum dos outros AINE's demonstraram positividade na pele das lesões, mesmo quando testados num número significativo de doentes ou sobre condições de elevada suspeição clínica. Exemplos são o diclofenac (testado em 7 pacientes, 4 dos quais com elevada suspeição clínica) e o ácido acetilsalicílico (testado em 6 doentes). O restante teste positivo foi induzido pela cetirizina, tendo o doente sido testado sobre condições de elevada suspeição clínica e demonstrado reação simultânea para a levocetirizina e a hidroxizina na pele das lesões.<sup>117</sup> O mesmo se verifica num estudo realizado por Ohtoshi et al entre 1990-2010 que contou com 444 doentes testados por teste patch para toxidermias (151 homens, 293 mulheres com uma idade de  $49,9 \text{ anos} \pm 18,6 \text{ anos}$ ) onde 100 doentes (22,4%) tiveram um resultado positivo relativo a um agente suspeito, com uma taxa positiva de 20% para EPF.<sup>118</sup> Neste, o grupo de agentes com maior positividade relatada foi o dos meios de contraste (n = 53; 41.1%), seguido pelo grupo com ação no sistema nervoso central (n = 18; 28,6%). No último 16 de 18 pacientes tiveram um resultado positivo para antiepiléticos, sendo os testes úteis nestas situações. O estudo concluiu ainda que a positividade de resultados surgia mais na dependência do agente causal do que das manifestações cutâneas da toxidermia <sup>118</sup>. O valor de sensibilidade calculado para os testes patch é então muito superior ao relatado na literatura, e deve ser interpretado cautelosamente, tendo em mente a pequena amostra considerada.

Nos estudos com apresentação generalizada de EPF (Tabela 2), verifica-se que existe um maior atingimento dos doentes do género masculino, 69% (n=9), comparativamente aos do género feminino, 31% (n=4). Verificou-se que os principais agentes causais, também nesta forma de apresentação, se centravam nos AINE'S (n= 5) e nos antibióticos (n=5). Foram aplicados testes patch a 4 dos 13 doentes, sendo todos os resultados positivos. Tal indica a utilidade da aplicação destes testes mesmo nestes quadros mais raros adjudicando mais uma vez a utilidade desta técnica.

Comparando agora a forma localizada de EPF com a generalizada verifica-se que os principais agentes etiológicos são semelhantes, mas que a primeira apresenta uma maioria percentual do género feminino (54%), enquanto que a segunda apresenta resultados superiores para o género masculino (69%). Para a forma localizada a média de idades foi de  $\approx$  48 anos, enquanto para a forma generalizada foi de  $\approx$  54 anos apesar dos intervalos serem semelhantes. Segundo Lipowicz S et al, num estudo que incluiu 58 doentes, a forma (bolhosa) generalizada afeta principalmente doentes idosos (média de idade de 78 anos com um intervalo entre 68-84 anos) e apresenta uma mortalidade de 22%, o que reflete o pior prognóstico desta forma de apresentação clínica, que faz diagnóstico diferencial com outras entidades de elevada gravidade como o Síndrome de Steven Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica.<sup>119</sup> A forma de EPF generalizada tem um início mais rápido de apresentação (1-24 horas) ao invés de semanas, pouco ou nenhum envolvimento das mucosas, menor ou ausência de envolvimento sistémico e uma tendência para um prognóstico mais favorável, sendo que, no entanto, a evidência mais recente sugere que pode ser igualmente ameaçadora de vida.<sup>120</sup>

Finalmente, a dermatite auto-imune por progesterona (Tabela 3), sendo uma condição rara, também pode ver a sua apresentação sobre a forma de EPF. Esta é uma patologia causada por uma resposta imune ao aumento dos níveis de progesterona endógena durante a fase lútea do ciclo menstrual, onde estes observam o seu pico. Os sintomas geralmente têm início na fase pré menstrual, antecedendo 3 a 10 dias o surgimento do fluxo menstrual e desaparecem com o início do cataménio podendo mesmo subsistir alguns dias após o seu término.<sup>121</sup> O diagnóstico é baseado na história clínica, tendo em conta a progressão típica da sintomatologia, mas pode recorrer à utilização de testes intradérmicos e à administração intramuscular de progesterona.<sup>121</sup> O tratamento definitivo só é alcançável por meio de ooforectomia com salpingo-histerectomia mas pode ser conseguida remissão clínica através da utilização de contraceptivos orais, conjugados de estrogénio, hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e procedimentos de dessensibilização.<sup>122</sup> Assim, este diagnóstico diferencial deverá ser tido em linha de conta quando, a juntar à presença de lesões de EPF, temos uma mulher em idade fértil, com ressurgimento periódico, pré catamenial das lesões.

Foram identificadas ao longo do estudo várias limitações nomeadamente no que diz respeito à sumarização maioritária de estudos de caso. Estes, apesar de terem enfoque sobre a mesma patologia fazem uso de diferentes abordagens clínicas no estabelecimento do diagnóstico e apresentam viés de relato. Cumulativamente, têm acesso a recursos diferentes e incidem sobre populações de origem étnica diferentes, onde, como se verificou pelos resultados epidemiológicos apresentados, esta patologia tem uma incidência muito variável consoante a localização geográfica. Tal, mais uma vez, pode constituir um viés, aquando da sua análise comparativa, implicando que seja necessária a publicação de estudos com uma amostra de maiores dimensões, com aplicação de protocolos estandardizados no registo e gestão do doente com EPF.

Sendo o diagnóstico precoce, e a suspensão do agente causal, os pontos principais na gestão destes doentes torna-se relevante que os clínicos, nomeadamente ao nível dos cuidados de saúde primários, estejam sensibilizados para as manifestações clínicas e progressão desta toxidermia para que os doentes sejam encaminhados na direção certa, que se inicie a remissão da doença, e que sejam prevenidas recorrências. Tendo presente que os principais agentes causais desta toxidermia são os AINE's e os antibióticos, e dada a sua ampla utilização, torna-se ainda mais premente ser conhecedor desta entidade clínica, nas suas diferentes formas de apresentação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DCG B. Unusual effects of antipyrine. *Br Med J* 1889. p. 2: 218–20.
2. Brocq, L. Éruption érythémato-pigmentée fixe due a l'antipyrine. . *Ann Dermatol Vénéréol* 1894. p. 5: 308– 13.
3. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(11):833-8.
4. Ozkaya-Bayazit E. Specific site involvement in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1003-7.
5. Korkij W, Soltani K. Fixed drug eruption. A brief review. *Arch Dermatol*. 1984;120(4):520-4.
6. Rho YK, Yoo KH, Kim BJ, Kim MN, Song KY. A case of generalized fixed drug eruption due to a piroxicam plaster. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(2):204-5.
7. Bilgili, S, G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced generalized fixed drug eruption: two cases. In: Calka, O, editors. *Hum Exp Toxicol* 2012. p. 31 (2): 197-200.
8. Revuz J, Allonore L. Drug reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors *Dermatology*. 3rd ed : St Louis: Elsevier; 2012. p. 345-7.
9. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, Hayakawa J, Hayakawa K, Nuriya H, 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.
10. Valeyrie-Allanore, L. Drug reactions. *Dermatology*. Third edition ed2012. p. p. 335—56.
11. Gupta LK, Beniwal R, Khare AK, Mittal A, Mehta S, Balai M. Non-pigmenting fixed drug eruption due to fluoroquinolones. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(1):108-12.
12. Carrasco-Zuber JE, Álvarez-Véliz S, Moll-Manzur C, González-Bombardiere S. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as generalized fixed drug eruption. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):874-7.
13. Bhardwaj N, Jindal R, Chauhan P. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption. *BMJ Case Rep*. 2019;12(11).
14. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.

15. Gonçalves M. Usefulness of Cutaneous Provocation Tests to Study Drugs Responsible for Cutaneous Adverse Drug Reactions Current Treatment Options in Allergy: Springer; 2019.
16. Movsisyan M, Fiandor A, González-Muñoz M, Quirce S, Bellón T, Hakobyan A, et al. The Lymphocyte Transformation Test Is Useful in the Diagnosis of Fixed Drug Eruption Induced by Etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(4):307-9.
17. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):547-63.
18. Guliani A, Chauhan A. Fixed drug eruption due to itraconazole: a rare occurrence. *Postgrad Med J*. 2019;95(1124):340-1.
19. Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y. Generalized fixed drug eruption caused by pazufloxacin. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):600-1.
20. Kaku Y, Ito T, Kudo K, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Moroi Y, et al. Generalized fixed drug eruption induced by tranexamic acid. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):408-9.
21. Malviya N, Cyrus N, Vandergriff T, Mauskar M. Generalized bullous fixed drug eruption treated with cyclosporine. *Dermatol Online J*. 2017;23(2).
22. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68(7):844-52.
23. Pereira ARF, Aun MV, Kelmann NCP, Motta AA, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Loss of tolerance 5 days after discontinuing sulphonamide introduced via desensitization in delayed reaction. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eRC5002.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
25. Calistru AM, Lisboa C, Cunha AP, Azevedo F. Toxidermias: Estudos dos casos internados num hospital central (2000-2010). *Revista SPVD*. 2011;69.
26. Figueiredo A, Gonçalves M, Poiães Baptista A, Teixeira F. Reações Adversas Medicamentosas em Dermatologia- Experiência do Núcleo de Farmacovigilância Dermatológica do H.U.C. Coimbra Méd. 1989;10.
27. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol*. 2001;145(4):667-8.
28. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):461-4.
29. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52(4):388-93.

30. Akpınar F, Dervis E. Drug Eruptions: An 8-year Study Including 106 Inpatients at a Dermatology Clinic in Turkey. *Indian J Dermatol.* 2012;57(3):194-8.
31. Saka B, Kombaté K, Médougou BH, Akakpo S, Mouhari-Toure A, Boukari T, et al. [Fixed drug eruption in dermatology setting in Lomé (Togo): a retrospective study of 321 cases]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2012;105(5):384-7.
32. Konaré HD, Cissé IA, Oumar AA, Idrissa S, Maiga S, Dao S, et al. [Cutaneous drug eruption at hospital in Bamako]. *Mali Med.* 2012;27(1):57-61.
33. Wang C, Wang P, Ge L, Zhao X, Song Z, You Y. Cutaneous adverse drug reactions in Southwest China: Retrospective analysis of 448 cases of inpatients in a dermatology ward from 2010 to 2017. *Australas J Dermatol.* 2019;60(4):e364-e5.
34. Puavilai S, Choonhakarn C. Drug eruptions in Bangkok: a 1-year study at Ramathibodi Hospital. *Int J Dermatol.* 1998;37(10):747-51.
35. 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):332-7.
36. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol.* 2006;45(8):897-908.
37. Choi SY, Suh JH, Park KY, Li K, Kim BJ, Seo SJ, et al. Fixed Drug Eruption Caused by Sildenafil Citrate. *Ann Dermatol.* 2017;29(2):247-8.
38. Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD8<sup>+</sup> T cells and IL-10-producing regulatory CD4<sup>+</sup> T cells in fixed drug eruption. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):609-15.
39. Schenkel JM, Fraser KA, Vezys V, Masopust D. Sensing and alarm function of resident memory CD8<sup>+</sup> T cells. *Nat Immunol.* 2013;14(5):509-13.
40. Morris SE, Farber DL, Yates AJ. Tissue-Resident Memory T Cells in Mice and Humans: Towards a Quantitative Ecology. *J Immunol.* 2019;203(10):2561-9.
41. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup> T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1230-8.
42. Jonker MJ, Bruynzeel DP. Anaphylactic reaction elicited by patch testing with diclofenac. *Contact Dermatitis.* 2003;49(2):114-5.
43. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol.* 2003;139(9):1181-3.
44. Ortonne N. [Histopathology of cutaneous drug reactions]. *Ann Pathol.* 2018;38(1):7-19.
45. Gonçalves M, Oliveira HS, Fernandes B, Robalo-Cordeiro M, Figueiredo A. Topical Provocation in Fixed Drug Eruption from Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Exogenous Dermatology.* 2002;1:81-6.
46. Salman A, Seckin Gencosmanoglu D, Alahdab YO, Giménez-Arnau AM. Mesalazine-induced bullous fixed drug eruption. *Contact Dermatitis.* 2018;79(1):34-5.

47. Mitsui S, Katayama C, Aoyama Y, Mizukawa Y, Kuyama M, Kawakami Y. Local desensitization and progression of multiple fixed drug eruption. *Eur J Dermatol.* 2018;28(3):378-80.
48. Kilic B, Cetiner T, Erdem T. Fixed drug eruption due to dexketoprofen. *Aust Fam Physician.* 2014;43(12):823.
49. Nakai N, Katoh N. A case of fixed drug eruption caused by loxoprofen sodium hydrate. *Allergol Int.* 2015;64(4):377-8.
50. Noguero-Mellado B, Gamboa AR, Perez-Ezquerro PR, Cabeza CM, Fernandez RP, De Barrio Fernandez M. Fixed Drug Eruption Due to Selective Hypersensitivity to Naproxen with Tolerance to other Propionic Acid NSAIDs. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2016;10(1):61-3.
51. Suzuki S, Ho J, Rosenbaum M, Bhawan J. Neutrophilic fixed drug eruption: a mimic of neutrophilic dermatoses. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(2):236-8.
52. Ben Romdhane H, Ammar H, Ben Fadhel N, Chadli Z, Ben Fredj N, Boughattas NA, et al. Piroxicam-induced fixed drug eruption: Cross-reactivity with meloxicam. *Contact Dermatitis.* 2019;81(1):24-6.
53. Marques LP, Fernandes Villarinho ALC, Mota Melo MDG, Senra Torre MG. Fixed drug eruption to nimesulide: an exuberant presentation confirmed by patch testing. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):470-2.
54. Zaouak A, Ben Brahim E, Ben Tanfous A, Koubaa W, Sahnoun R, Hammami H, et al. Mucosal fixed drug eruption due to mefenamic acid: Report of a case and a review. *Therapie.* 2018;73(5):433-5.
55. Cebeci F, Yaşar Ş, Aytakin S, Güneş P. Acemetacin-induced fixed drug eruption. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(2):219-20.
56. Antunes J, Prates S, Leiria-Pinto P. Fixed drug eruption due to etoricoxibe - a case report. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42(6):623-4.
57. Sousa AS, Cardoso JC, Gouveia MP, Gameiro AR, Teixeira VB, Gonçalo M. Fixed drug eruption by etoricoxib confirmed by patch test. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):652-4.
58. Miroux-Catarino A, Silva L, Amaro C, Ferreira ML, Viana I. Bullous fixed drug eruption induced by etoricoxib, confirmed by patch testing, with tolerance to celecoxib. *Contact Dermatitis.* 2019;81(5):388-9.
59. Cantero Macedo AM, Palmerín-Donoso A, Tejero-Mas M. [Fixed drug eruption induced by etoricoxib]. *Aten Primaria.* 2019;51(8):518-20.
60. Ammar H, Ben Fredj N, Ben Fadhel N, Chadli Z, Ben Romdhane H, Boughattas NA, et al. Celecoxib-induced bullous fixed drug eruption: An unusual presentation. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(11):2638-9.

61. An I, Demir V, Akdeniz S. Fixed drug eruption probably induced by azithromycin. *Australas J Dermatol.* 2017;58(4):e253-e4.
62. Das A, Sancheti K, Podder I, Das NK. Azithromycin induced bullous fixed drug eruption. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(1):83-5.
63. Zaouak A, Bacha T, Jrad M, Jouini R, Salah MB, Sahnoun R, et al. Bullous Fixed Drug Eruption Caused by Doxycycline. *Skinmed.* 2018;16(3):202-3.
64. Nair PA. Ciprofloxacin induced bullous fixed drug reaction: three case reports. *J Family Med Prim Care.* 2015;4(2):269-72.
65. Hanson JL, Warshaw EM. A method for at-home lesional testing for fixed drug eruption. *Dermatitis.* 2015;26(3):148.
66. Garnica Velandia DR, Dalmau Duch G, Gázquez García V, Indiveri M, Gaig Jané P. Fixed drug eruption induced by ciprofloxacin and cross-reactivity to other quinolones. *Contact Dermatitis.* 2017;77(4):261-2.
67. Schneller-Pavelescu L, Ochando-Ibernón G, Vergara-de Caso E, Silvestre-Salvador JF. Herpes simplex-like Fixed Drug Eruption Induced by Fluconazole Without Cross-reactivity to Itraconazole. *Dermatitis.* 2019;30(2):174-5.
68. Quint T, Wöhrl S, Kinaciyan T. Fixed drug eruption caused by fluconazole-An underdiagnosed but recurrent problem. *Contact Dermatitis.* 2019;80(3):172-3.
69. Kastalli S, El Aïdli S, Lakhoua G, Daghfous R. Genital fixed drug eruption induced by miconazole with positive provocation test. *Tunis Med.* 2014;92(11):703.
70. Emre S, Ahsen H, Aktaş A. Ornidazole-induced fixed drug reaction on sole: case report and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(3):294-6.
71. Özkaya E, Büyükbabani N, Erbudak Dinç E. Image Gallery: Purpuric fixed drug eruption from ornidazole showing leukocytoclastic vasculitis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):e164.
72. Singh R, Ramachandra SS, Dayakara JK. Oral fixed drug eruption due to tinidazole. *Cutis.* 2016;98(6):E1-E2.
73. Huertas AJ, Ramírez-Hernández M, Mérida-Fernández C, Chica-Marchal A, Pajarón-Fernández M J, Carreño-Rojo A. Fixed drug eruption due to atorvastatin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):155-6.
74. Wong ITY, Huang Y, Zhou Y. Drug Eruption to Rosuvastatin With Recurrence on Simvastatin: A Case Report. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(3):359-61.
75. Steber CJ, Perkins SL, Harris KB. Metformin-Induced Fixed-Drug Eruption Confirmed by Multiple Exposures. *Am J Case Rep.* 2016;17:231-4.
76. Damiani G, Loite U, Ramoni S, Marzano AV. Possible new inflammatory side-effect of SGLT2-inhibitors: Fixed drug eruption. *J Diabetes Complications.* 2016;30(8):1530-1.
77. Calvão J, Cardoso JC, Gonçalo M. Fixed drug eruption to rupatadine with positive patch tests on non-lesional skin. *Contact Dermatitis.* 2020;83(3):239-41.



78. Sim DW, Yu JE, Koh YI. Fixed drug eruption and anaphylaxis induced concurrently by erdosteine: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):15.
79. Gupta S, Mahendra A, Yadav A. Multiple widespread fixed drug eruption caused by rabeprazole. *J Postgrad Med.* 2020;66(2):105-7.
80. Sobrino-García M, Gómez-Cardenosa A, Moreno-Rodilla E, Muñoz-Bellido FJ, Lázaro-Sastre M, Dávila I. A case report of fixed drug eruption caused by several drugs because of cross-reactivity and co-sensitization. *Contact Dermatitis.* 2019;80(1):56-7.
81. Montazer F, Jahani Amiri K, Mofarrah R, Ahmadi A, Nouripour B. A first case of fixed drug eruption due to Tamsulosin. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(5):1143-5.
82. Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, et al. Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face. *Contact Dermatitis.* 2020;82(1):56-7.
83. Bhatia A, Jha N, Kanish B. Fixed drug eruption related to sunitinib: a case report. *Dermatol Online J.* 2018;24(6).
84. Li PH, Watts TJ, Chung HY, Lau CS. Fixed Drug Eruption to Biologics and Role of Lesional Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2398-9.
85. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2218-24.
86. Epskamp C, Snels DG, Yo GL, Zuetenhorst HJ, Hamberg P. Bullous fixed drug eruption in a patient with metastatic renal cell carcinoma induced by iodinated contrast during pazopanib treatment. *Eur J Dermatol.* 2016;26(2):207-8.
87. Broche C, Pralong P, Gil H, Yahiaoui N, Mousseau M, Chatain C, et al. Fixed drug eruption caused by fulvestrant confirmed by skin tests: First case. *Contact Dermatitis.* 2019;80(3):184-6.
88. Lee HJ, Kim JM, Kim GW, Mun JH, Song M, Kim HS, et al. Fixed drug eruption due to acyclovir, valacyclovir and famciclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1417-9.
89. Temiz SA, Özer İ, Ataseven A, Fındık S. A case of entecavir-associated bullous fixed drug eruption and a review of literature. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(3):299-302.
90. Watts TJ, Thursfield D, Haque R. Fixed Drug Eruption Due to Chlorhexidine Mouthwash Confirmed by Lesional Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):651-2.
91. Ngwasiri CA, Abanda MH, Aminde LN. Ivermectin-induced fixed drug eruption in an elderly Cameroonian: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):254.
92. Gopal S, Gnanasegaran S, Raj GM, Murugesan S, Adhimoolam M. Cetirizine-Induced Fixed Drug Eruption. *J Res Pharm Pract.* 2018;7(2):111-4.

93. Bhari N, Mahajan R, Singh S, Sharma VK. Fixed drug eruption due to three antihistamines of a same chemical family: Cetirizine, levocetirizine, and hydroxyzine. *Dermatol Ther.* 2017;30(2).
94. Gupta A, Arora P, Malhotra P, Sardana K. Pheniramine maleate: an apparently safe drug causing bullous fixed drug eruption. *Dermatol Online J.* 2018;24(6).
95. Agulló-García A, Garcés Sotillos M, Colás Sanz C. Fixed Drug Eruption Due to Lorazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(3):185-6.
96. Oda T, Sawada Y, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, Yoshioka M, et al. Fixed drug eruption-like macules caused by febuxostat. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):412-3.
97. Soria A, Lebrun-Vignes B, Le Forestier N, Francès C. Fixed Drug Eruption Due to Mesna. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(6):444-5.
98. Sasaki-Saito N, Sawada Y, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, Yoshioka M, et al. Multiple fixed drug eruption caused by ropinirole in a patient with Parkinson's disease. *Allergol Int.* 2016;65(2):221-2.
99. Allchurch LG, Crilly H. Fixed drug eruption to propofol. *Anaesth Intensive Care.* 2014;42(6):777-81.
100. Ghoshal L, Sinha M. Fixed drug eruptions with modafinil. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(2):224-6.
101. Zhang M, Miao CY, Li Y, Zhang XY. Fixed drug eruption caused by drinking alcohol. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(1):68-70.
102. Sommer C, Zikeli M, Müllegger R. Fixed food eruption caused by quinine in a 54-year-old female patient. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(4):449-50.
103. Bataille M, Vonarx M, Vermersch-Langlin A. Illustration of diagnostic and prognostic difficulties during the early stages of generalized bullous fixed drug eruptions. *Eur J Dermatol.* 2017;27(1):86-8.
104. Bakke JR, Chantara A, Cash J, Fisher KR. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis presenting as generalized fixed drug eruption. *J Cutan Pathol.* 2019;46(12):979-81.
105. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J.* 2017;23(7).
106. Paul R, Lahiri G, Sau TJ, Haldar K, Pandey R, Saha A. Extensive Fixed Drug Eruption Due to Diclofenac. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17(1):e121-e2.
107. Tavares Almeida F, Caldas R, André Oliveira Á, Pardal J, Pereira T, Brito C. Generalized bullous fixed drug eruption caused by ibuprofen. *Contact Dermatitis.* 2019;80(4):238-9.

108. Elsner P, Mockenhaupt M. Generalized Bullous Fixed Drug Eruption Following Metamizole (Re-)Exposure: A Medical Error-analytic Case Study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):376-7.
109. Kornmehl H, Gorouhi F, Konia T, Fung MA, Tartar DM. Generalized fixed drug eruption to piperacillin/tazobactam and review of literature. *Dermatol Online J.* 2018;24(4).
110. Iliyas M, Ram Subba Reddy M, Devi U. Ciprofloxacin-induced generalised non-bullous fixed drug eruption. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
111. Ramírez-Bellver JL, Lopez J, Macias E, Fuertes L, Andres I, Alegria V, et al. Metformin-Induced Generalized Fixed Drug Eruption With Cutaneous Hemophagocytosis. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(6):471-5.
112. Vide J, Moreira C, Cunha AP, Baldaia H, Magina S, Azevedo F. Generalized Bullous Fixed Drug Eruption due to Bromhexine. *Dermatol Online J.* 2016;22(7).
113. Combemale L, Ben Saïd B, Dupire G. Generalized bullous fixed drug eruption: Trazodone as a new culprit. *Contact Dermatitis.* 2020;82(3):192-3.
114. Carneiro-Leão L, Rodrigues Cernadas J. Bullous Fixed Drug Eruption Caused by Etoricoxib Confirmed by Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1629-30.
115. Mokhtari R, Sepaskhah M, Aslani FS, Dastgheib L. Autoimmune progesterone dermatitis presenting as fixed drug eruption: a case report. *Dermatol Online J.* 2017;23(6).
116. Salman A, Ergun T. Autoimmune progesterone dermatitis mimicking fixed drug eruption. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(2):219-20.
117. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions--a 20-year review. *Contact Dermatitis.* 2011;65(4):195-201.
118. Ohtoshi S, Kitami Y, Sueki H, Nakada T. Utility of patch testing for patients with drug eruption. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(3):279-83.
119. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):726-32.
120. 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;21(3):393-9.
121. Snyder JL, Krishnaswamy G. Autoimmune progesterone dermatitis and its manifestation as anaphylaxis: a case report and literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(5):469-77; quiz 77, 571.
122. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):191-7.