

Dois casos de hiperpigmentação cutânea induzido pela polimixina B

Two cases of skin hyperpigmentation induced by polymyxin B

Cássio Alexandre Oliveira Rodrigues¹, Rand Randall Martins², Eduardo Queiroz da Cunha³, Marizaldo de Souto Lima¹, Valdjane Saldanha⁴

¹Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) - Natal (RN), Brasil.

²Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) - Natal (RN), Brasil.

³Unidade de Terapia Intensiva Adulto, HUOL - Natal (RN), Brasil.

⁴Unidade de Farmácia Clínica, HUOL - Natal (RN), Brasil.

DOI: <https://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v44i2.1170>

RESUMO

Introdução: O processo de hiperpigmentação cutânea envolve mecanismos bioquímicos e imunológicos que estimulam a melanogênese e apesar da nefrotoxicidade consistir na reação adversa mais relevante da polimixina B, o antimicrobiano também está associado a esta alteração. **Relato do caso:** Caso 1: paciente masculino diagnosticado com Linfoma de Hodgkin, que desenvolveu hiperpigmentação cutânea após iniciar tratamento com meropenem, anidulafungina e polimixina B devido a um quadro de choque séptico. Caso 2: paciente masculino admitido na UTI por rebaixamento do nível de consciência e suspeita de IAMCSST, diagnosticado com endocardite e pericardite, que também apresentou hiperpigmentação cutânea durante terapia com anfotericina B e polimixina B. **Conclusão:** Após criteriosa avaliação da ordem cronológica e medicamentos utilizados pelos pacientes, concluímos que a polimixina B desencadeou a hiperpigmentação em ambos. Por fim, baseado ao mecanismo desta reação e aos achados científicos, estudos clínicos que possam evidenciar um provável efeito farmacológico com o uso de antagonistas H2 são necessários.

Palavras-chave: Polimixina B; Hiperpigmentação; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The skin hyperpigmentation process involves biochemical and immunological mechanisms that stimulate melanogenesis and although nephrotoxicity consists of the most relevant adverse reaction of polymyxin B, it is also associated with this changes. **Case report:** Case 1: male patient, diagnosed with Hodgkin's Lymphoma, who developed skin hyperpigmentation after starting treatment with meropenem, anidulafungin and polymyxin B due to a septic shock. Case 2: male patient, admitted to the ICU for decreased level of consciousness and suspected STEMI, diagnosed with endocarditis and pericarditis, who also presented skin hyperpigmentation during therapy with amphotericin B and polymyxin B. **Conclusion:** After careful evaluation of chronological order and drugs used by patients, we conclude that polymyxin B caused hyperpigmentation in both patients. Finally, based on the mechanism of this reaction and the scientific findings, clinical studies that may evidence a probable pharmacological effect with the use of H2 antagonists are required.

Keywords: Polymyxin B; Hyperpigmentation; drug-related side effects and adverse reactions.

Recebido em: 23/05/2018

Revisado em: 04/11/2018

Aprovado em: 20/12/2018

Autor para correspondência: Cássio Alexandre Oliveira Rodrigues - Hospital Universitário Onofre Lopes - Avenida Nilo Peçanha, 620 - CEP: 59012-300 - Petrópolis (RN), Brasil - E-mail: cassioalexandr3@live.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

Reações adversas cutâneas representam percentuais importantes de problemas relacionados ao uso de medicamentos em serviços hospitalares e pode predispor a sérias complicações, incluindo o óbito¹. Dentre as manifestações clínicas possíveis, destacamos as alterações na coloração cutânea com significativo impacto estético e psicossocial², mas sem maiores danos à saúde.

As polimixinas representam um grupo de antibióticos destinado ao tratamento de infecções por bactérias gram-negativas, entretanto, frente a sua toxicidade e o surgimento de medicamentos mais seguros, seu uso foi praticamente descontinuado na década de 1970³. Apesar da nefrotoxicidade se caracterizar como a reação adversa mais relevante da polimixina B³, a hiperpigmentação cutânea é possível em pacientes sob uso desse medicamento^{2,4-9}. Alguns relatos são descritos na literatura, mas poucas informações acerca do seguimento e manejo clínico são observadas. O processo de hiperpigmentação cutânea envolve mecanismos bioquímicos e imunológicos, sobretudo relacionado aos receptores histaminérgicos². Atualmente, diante do surgimento de bactérias multirresistentes e a escassez para produção de novos antimicrobianos é cada vez mais frequente seu uso nos serviços hospitalares³.

Portanto, considerando o crescente uso da polimixina B nos serviços hospitalares, relatamos dois casos de pacientes que desenvolveram hiperpigmentação cutânea durante tratamento com a polimixina B. Este relato foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa instituição (CAAE nº: 70957917.7.0000.5292) e o termo de consentimento foi assinado pelos responsáveis.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: paciente do sexo masculino, 24 anos, 46 kg, pardo (fototipo IV), com queixa principal de febre contínua por 15 dias antes de sua hospitalização, perda de peso e icterícia, admitido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) após rebaixamento do nível de consciência e diagnosticado com linfoma de Hodgkin após avaliação clínica e imunohistopatológica no segundo dia após admissão em UTI.

Em uso de cefepima e com estabilidade hemodinâmica há seis dias pós admissão, evoluiu para choque séptico com o isolamento de um *Acinetobacter baumannii* em secreção traqueal sendo iniciado tratamento intravenoso com polimixina B (500.000 UI, 12/12 horas), Meropenem (2 g, 8/8 horas) e anidulafungina (dose de ataque seguido de 100 mg, 24/24 horas) em substituição à cefepima. No dia 15 após admissão foi administrado protocolo quimioterápico ABVD (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) com exclusão da doxorubicina devido a hiperbilirrubinemia. Todos os medicamentos utilizados na UTI estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Medicamentos utilizados durante internamento na UTI.

Pacientes	Hiperpigmentação	
	Antes	Depois
Caso 1	Ácido Fólico	Amitriptilina
	Alopurinol	Anfotericina B CL
	Amicacina	Bleomicina
	Anidulafungina	Dacarbazina
	Dexametasona	Doxorrubicina
	Fentanila	Co-Trimoxazole
	Fenoterol	Hidrocortisona
	Filgrastima	Teicoplanina
	Fitomenadiona	Tigeciclina
	Furosemida	Vimblastina
	Ganciclovir	
	Meropenem	
	Midazolam	
	Norepinefrina	
	Pantoprazol	
	Polimixina B	
Vancomicina		
Caso 2	Aspirina	
	Ácido Fólico	
	Anfotericina B CL	
	Anlodipino	
	Atenolol	
	Colchicina	
	Dexametasona	
	Domperidona	
	Fluconazol	
	Heparina	
	Hidrocortisona	
	Linezolida	
	Meropenem	
	Pantoprazol	
Polimixina B		
Vitamina do complexo B		

CL - Complexo Lipídico.

Seguidamente ao tratamento antimicrobiano para reversão da sepse, aproximadamente no sétimo dia de tratamento, observou-se progressiva hiperpigmentação em cabeça e pescoço (Figura 1A). Seu tom mais escuro se deu por volta do 12º dia de tratamento, com discreta regressão após finalização do tratamento antimicrobiano. Após 10 dias da suspensão da polimixina B, um novo episódio de choque séptico indicou reinício da terapêutica, mas sem agravamento da hiperpigmentação e evolução para óbito no 48º dia.

Caso 2: paciente do sexo masculino, 45 anos, 78 kg, pardo (fototipo IV), com queixa de síndrome febril contínua por 60 dias, portador de doença renal crônica em hemodiálise, admitido na UTI por rebaixamento do nível de consciência e suspeita de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCSST), sendo submetido à coronariografia de urgência sem evidência de obstrução. Exames iniciais evidenciaram endocardite com vegetação em átrio direito e pericardite.

No quarto dia, apresentava estabilidade clínica sob tratamento intravenoso com Meropenem (1 g, 12/12 horas) e Linezolida (600 mg, 12/12 horas), contudo, devido a persistência do quadro febril,

iniciou no mesmo dia polimixina B (750.000 UI, 12/12 horas) e anfotericina B complexo lipídico (200 mg, 24/24 horas). Além da terapia antimicrobiana, o paciente fez uso dos medicamentos conforme Tabela 1.

O escurecimento progressivo da face iniciou no 12º dia da admissão, oito dias após o início do esquema terapêutico com polimixina B e anfotericina B (Figura 1B). O antibacteriano foi administrado por 14 dias, mas mesmo após suspensão e alta da UTI não houve regressão da hiperpigmentação. Durante todo o período de hospitalização (quatro meses), a pigmentação persistiu.

DISCUSSÃO

Hiperpigmentação causada por medicamentos são relatados na literatura e mais recentemente a reação foi descrita para a polimixina B⁴, acometendo adultos^{4,7,8} e pacientes pediátricos/neonatais^{6,9}, cujo percentual variou entre 8-15% dos pacientes que apresentaram a hiperpigmentação com o uso do medicamento em dois estudos^{2,5}.



Figura 1: A) Paciente com hiperpigmentação cutânea após uso de polimixina B (caso 1). Nota-se uma maior pigmentação facial em relação ao tórax. B) Paciente com hiperpigmentação cutânea após uso de polimixina B (caso 2). Em relação ao caso 1, a hiperpigmentação é mais evidente.

Os homens foram os mais afetados por essa reação^{2,4-9}, contudo, a cor da pele parece exercer maior relevância nesse processo. Em um estudo somente 11,1% dos pacientes com a hiperpigmentação eram caucasianos, que estariam classificados entre os fototipos I-III¹⁰ na escala de Fitzpatrick, entretanto, esse mesmo grupo representou 78,4% dos pacientes que não apresentaram hiperpigmentação cutânea⁵, enquanto a maioria dos relatos descrevem pacientes que estariam classificados a partir do fototipo IV (Tabela 2).

A polimixina B potencializa a liberação de histamina no organismo¹¹ provocando alterações morfológicas nos melanócitos humanos a partir do aumento da atividade da tirosinase e, além disso, a histamina gera acúmulo de AMPc intracelular e aumenta a atividade da proteinocinase A, estimulando a melanogênese nos melanócitos^{2,12}. Esses mecanismos, portanto, resultam em maior produção de melanina. De acordo com Yoshida *et al.*¹², esse processo é mediado através dos receptores H2 que também está presente nos melanócitos humanos.

A partir de um estudo *in vivo*, Yoshida *et al.*¹³ observou que o uso de antagonistas H2, famotidina e ranitidina, suprimiu a melanogênese nos melanócitos. O mesmo autor já havia obtido resultados semelhantes num estudo *in vitro* o que lhe permitiu destacar uma nova possibilidade terapêutica para tratar a hiperpigmentação¹². Contudo, apenas um estudo evidenciou alguma ação dessa classe de fármacos a nível cutâneo¹⁴, a análise *in vivo* de Yoshida *et al.*¹³ foi realizado com animais e parte do experimento foi feito com aplicação tópica do fármaco. Até onde se sabe, não há formulações tópicas de antagonistas H2 disponíveis. Ademais, percebemos o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP) em todos os relatos de hiperpigmentação que descreveram o uso de medicamentos^{4,7}, o que não foi diferente de nosso relato. Com isso, questionamos se o uso da ranitidina em substituição aos IBP não poderia ter exercido alguma ação farmacológica conforme discutido por Yoshida *et al.*¹². Mas, faltam estudos que possam evidenciá-la.

Tabela 2: Caracterização dos relatos de hiperpigmentação por uso de polimixina B.

Referência	Número de casos	Idade (anos)	Sexo	Fototipo Cutâneo*	Dose de polimixina B	Doenças crônicas
Kneuppel & Rahimian ⁴	2	46	M	IV	NR	NR
		80	M	IV	NR	DRC; DM
Zavascki <i>et al.</i> ⁷	1	55	M	NR	795.000 UI 48/48 horas**	DRC; HAS
Gothwal <i>et al.</i> ⁶	1	0	NR	NR	25.000-40.000 UI/kg/dia	NR
Zavascki <i>et al.</i> ⁹	1	14	F	I-III	1.200.000 UI/dia	NR
Lahiry <i>et al.</i> ⁸	1	65	M	IV-V	1.000.000 UI/dia	DPOC
		44	F	IV	1.500.000 UI/dia	NR
		50	M	IV	1.500.000 UI/dia	NR
Mattos <i>et al.</i> ²	3	53	M	IV	1.000.000 UI/dia	NR
		24	M	IV	1.000.000 UI/dia	NR
Este estudo	2	45	M	IV	1.500.000 UI/dia	DRC

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DM - Diabetes Mellitus; DRC - Doença Renal Crônica; HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; NR - Não Relatado;

*Escala de Fitzpatrick para classificação do fototipo cutâneo. Baseando-se na descrição étnica dos pacientes, a classificação foi feita de acordo com Torres *et al.*¹⁰

**Dose mantida por 10 dias e ajustada para 420.000 UI, 12/12 horas.

A hiperpigmentação foi observada apenas na região da cabeça e pescoço de ambos os pacientes, região onde se concentra o maior número de melanócitos no corpo², o que pode explicar o fato de não ter sido encontrada em outras áreas. Além disso, os pacientes estavam em ambiente com iluminação artificial e controlada, sem contato com a luz externa.

Aplicando o algoritmo de Naranjo, a polimixina B foi provavelmente associada a hiperpigmentação nos dois casos (6 pontos) e após a aplicação da escala de Fitzpatrick para avaliação do fototipo cutâneo nos pacientes, eles foram classificados como tipo IV que variou para o VI na reação. Em relação ao uso de medicamentos,

no caso 1 apenas a amitriptilina, bleomicina e tigeclina possuem casos de alteração na pigmentação cutânea, no entanto, foram iniciados quando já havia hiperpigmentação. No caso 2, não encontramos casos de hiperpigmentação para todos os medicamentos utilizados pelo paciente exceto para a polimixina B.

Concluimos que a hiperpigmentação foi induzida pela polimixina B. Homens e populações com pele mais escura são os mais afetados. Por fim, baseado ao mecanismo desta reação e aos achados de Yoshida *et al.*^{12,13}, estudos clínicos que possam evidenciar um provável efeito farmacológico com o uso de antagonistas H2 são necessários.

REFERÊNCIAS

- Nayak S, Acharya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol.* 2008;53(1):2-8.
- Mattos KPH, Cintra ML, Gouvêa IR, Ferreira LA, Velho PENF, Moriel P. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(5):573-8. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12543>
- Mendes CAC, Burdman EA. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(6):752-9.
- Knueppel RC, Rahimian J. Diffuse cutaneous hyperpigmentation due to tygeciline or polymyxyn B. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):136-8. <http://dx.doi.org/10.1086/518706>
- Mattos KPH, Lloret GR, Cintra ML, Gouvêa IR, Betoni RT, Mazzola PG, *et al.* Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment: a cohort study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(3):388-90. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12468>
- Gothwal S, Meena K, Sharma SD. Polymyxyn B induced generalized hyperpigmentation in neonates. *Indian J Pediatr.* 2016;83(2):179-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1798-z>
- Zavascki AP, Manfro RC, Maciel RA, Falci DR. Head and neck hyperpigmentation probably associated with polymyxin B therapy. *Ann Pharmacother.* 2015;49(10):1171-2. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028015595643>
- Lahiry S, Choudhury S, Mukherjee A, Bhunya PK, Bala M. Polymyxin B-induced diffuse cutaneous hyperpigmentation. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):FD01-2. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2017/24278.9213>
- Zavascki AP, Schuster LF, Duquia RP. Histopathological findings of pigmented lesion and recovery of natural skin colour in a patient with polymyxin B-associated diffuse hyperpigmentation. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(5):579-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.08.010>
- Torres V, Herane MI, Costa A, Martin JP, Troielli P. Refinando as ideias sobre a pele "étnica". *An Bras Dermatol.* 2017;92(2):221-5.
- Bushby SRM, Green AF. The release of histamine by polymyxin B and polymyxin E. *Br J Pharmacol.* 1955;10(2):215-9.
- Yoshida M, Takahashi Y, Inoue S. Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via H2 receptors in human normal melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2000;114(2):334-42. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00874.x>
- Yoshida M, Hirotsu S, Nakahara M, Uchiwa H, Yasushi T. Histamine is involved in ultravioleta B-induced pigmentation of guinea pig skin. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):255-60.
- Thomas RH, Browne PD, Kirby JD. The influence of ranitidine, alone and in combination with clemastine, on histamine-mediated cutaneous weal and flare reactions in human skin. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20(4):377-82.

