

Eritema multiforme induzido por metotrexato: relato de caso de overdose acidental

Adriana da Costa CRUZ¹ , Yara Peixoto FIDELIS² , Larissa Silva VIEIRA³ , Paulo Tadeu FIGUEIREDO¹ , Djane Braz DUARTE⁴ , Erica Negrini LIA¹ 

¹Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil; ²Departamento de Odontologia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil; ³Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Odontológica, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brasil; ⁴Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil

Autor correspondente: Lia EN, ericalia@unb.br

Submetido em: 27-05-2021 Reapresentado em: 28-06-2021 Aceito em: 28-06-2021

Revisão por pares: revisor cego e Maria Rita Novaes

Resumo

O metotrexato é o medicamento de primeira linha no tratamento da artrite reumatoide e pode ser utilizado em casos de lúpus eritematoso sistêmico quando há dificuldade no controle dos sintomas. Apesar de seu efeito no controle dos sintomas de diversas doenças, o metotrexato pode causar uma série de efeitos adversos, incluindo eritema multiforme, que é uma reação de hipersensibilidade caracterizada por úlceras dolorosas que podem afetar a pele e a mucosa oral. Esse artigo apresenta o caso de uma paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, com diagnóstico inconclusivo de lúpus eritematoso sistêmico, que recebeu uma prescrição de 10 cápsulas de metotrexato (2,5mg) a serem usadas por via oral uma vez por semana, sendo duas pela manhã, duas no almoço, duas no jantar, duas na manhã seguinte e duas no almoço. Entretanto, a paciente não compreendeu bem a prescrição e ingeriu toda a dose prescrita para um mês em uma semana. A paciente foi hospitalizada com múltiplas úlceras intra e extra orais, associadas a dor intensa, disfagia, dificuldade de fala entre outros sinais e sintomas, impedindo alimentação e uso de medicação por via oral. Durante a hospitalização, a paciente recebeu tratamento com medicamentos de uso tópico e laserterapia para controle da dor e da inflamação. A paciente teve alta hospitalar após nove dias de internação para continuar seu tratamento ambulatorial. Esse relato de caso mostra a importância de uma boa comunicação entre profissional de saúde e paciente, especialmente no que diz respeito à compreensão da prescrição medicamentosa.

Palavras-chave: efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; eritema multiforme; doenças da boca; assistência odontológica, lúpus sistêmicos; metotrexato.

Methotrexate induced erythema multiforme: a case report of accidental overdose

Abstract

Methotrexate is the first-line treatment for rheumatoid arthritis (RA) and can be used in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with poor symptom control. In addition to reducing disease symptoms, methotrexate can cause a series of side effects, including erythema multiforme, which can affect oral mucosa and cause painful ulcerations. This article presents a case of a 39-year-old patient with an unconfirmed diagnosis of SLE that received a prescription of 10 capsules of methotrexate (2.5 mg) to be used orally once a week. However, the patient misunderstood the prescription and ingested the prescribed monthly dose in one week. She was hospitalized with multiple intraoral and extraoral lesions, intense pain and dysphagia. In addition to that, she could not take oral antibiotics and had difficulty ingesting solid food. During hospitalization, the patient was treated with topical medications and laser therapy for pain and other symptoms and was released after 9 days to continue outpatient treatment. This case report shows the importance of good communication between health care professional and patient, especially regarding the understanding of the drug prescription.

Key words: drug-related side effects and adverse reactions; erythema multiforme; mouth disease; dental care; systemic lupus erythematosus, methotrexate.

Introdução

O metotrexato é um medicamento antirreumático modificador da atividade da doença (DMARD) usado desde 1980 como tratamento de escolha para artrite reumatoide (AR).¹ Usado inicialmente como um medicamento antimetabólito no tratamento da leucemia

infantil, o metotrexato impede a proliferação celular pela inibição da enzima diidrofolato redutase.² Em doses mais baixas foi demonstrado um efeito descrito como “semelhante ao esteróide” no tratamento de AR e outras doenças reumáticas. O mecanismo de ação na AR envolve liberação de adenosina, diminuição da expressão de proteínas de adesão e citocinas pró-inflamatórias.¹



Embora o metotrexato não seja o tratamento de primeira escolha para o lúpus eritematoso sistêmico (LES), é bem conhecido seu efeito de remissão dos sintomas em pacientes que não respondem à hidroxicloroquina.³ Os efeitos adversos do metotrexato incluem estomatite ulcerativa, leucopenia, náuseas, mal-estar, fadiga, febre, calafrios, tontura, baixa resistência a infecções e doses altas comumente provocam eritema multiforme (EM).⁴

O EM é uma reação imune mucocutânea aguda que pode ser desencadeada por infecção, certos medicamentos ou estímulos antigênicos.⁵ As lesões da mucosa bucal se apresentam como bolhas erosivas e dolorosas, onde crostas hemorrágicas espessas podem afetar a fala, a dieta e a ingestão líquida.⁶ Pode ter duração de 3 a 6 semanas, requer suspensão imediata do medicamento e tratamento de acordo com a gravidade dos sinais e sintomas.⁵

Relato do caso

Paciente de 39 anos de idade, sexo feminino, portadora de doença reumatológica sob investigação, apresentou múltiplas ulcerações da mucosa bucal, crostas e fissuras nos lábios, febre, ulcerações nas mãos e nos pés, gastralgia, disfagia e diarreia, impossibilitando alimentação e utilização de medicações por via oral, acarretando sua hospitalização no Hospital Universitário de Brasília.

Nos últimos dois anos, a paciente relatou artralgia, edema nas mãos, cotovelos e joelhos, placas eritematosas difusas dolorosas, ulcerações orais e genitais, alopecia e fotossensibilidade. Teve como hipóteses diagnósticas LES, vasculite sistêmica, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, cujo tratamento incluía metotrexato, prednisona e azatioprina.

Durante consulta ambulatorial, recebeu prescrição de uma dose semanal de 25 mg de metotrexato por via oral, sendo 2 cápsulas de 2,5 mg em cada refeição até completar 10 cápsulas, seguindo-se pausa de uma semana e reinício do esquema. No entanto a paciente ingeriu duas cápsulas a cada refeição, sem intervalo, até completar 40 cápsulas, dose que deveria ser tomada dividida em quatro semanas. Após alguns dias, se desenvolveram múltiplas lesões ulcerativas extraorais e intraorais, compatíveis com o diagnóstico de EM.

No primeiro dia de hospitalização, foram observadas lesões extraorais localizadas no nariz e no lábio inferior e úlceras intraorais em borda de língua e mucosa oral (Figura 1). Devido às lesões na cavidade oral associadas a disfagia, diarreia e epigastralgia, a paciente estava impossibilitada de ingerir alimentos sólidos, líquidos e medicamentos, além de não conseguir realizar higiene oral. Também foram observadas lesões nos pés e nas mãos (Figura 2).

Foi iniciada terapia de hidratação venosa e administração de medicações por via parenteral. Foram prescritos metoclopramida 10 mg três vezes ao dia, dipirona sódica 1000 mg de 8/8 horas, tramadol 100 mg de 8/8 horas, além dos antibióticos ciprofloxacino 400 mg de 12/12 horas e clindamicina 600 mg de 6/6 horas por via intravenosa devido a infecção secundária. Também foi realizado tratamento tópico das úlceras orais usando nistatina, hidróxido de alumínio e corticosteróides. Foi estabelecida rotina de limpeza bucal com solução de digluconato de clorexidina a 0,12%, aplicação tópica de triancinolona em orabase nas lesões das mucosas e dexpantenol nos lábios. Foi mantida alimentação pastosa e líquida por via oral, que a paciente ingeria com alguma dificuldade amenizada pela aplicação de anestésico tópico lidocaína gel 20 mg/g na mucosa bucal.

No entanto, diante da ausência de melhora significativa após 3 dias (Figura 3A), foi iniciada laserterapia (Figura 3B) para auxiliar no processo de cicatrização. As aplicações de laser (Therapy XT, DMC, Brasil) foram realizadas uma vez ao dia, por 5 dias consecutivos, utilizando luz vermelha visível de 680 nm de comprimento de onda e laser infravermelho de 760 nm de comprimento de onda, com dose de 4 J/cm² e tempo de irradiação de 40 segundos.

No nono dia de internação, a paciente recebeu alta apresentando significativa melhora das lesões orais e da disfagia (Figura 4) e foi orientada a continuar seu acompanhamento reumatológico.

Figura 1. (A) Ulcerações na mucosa labial e no nariz; (B) Aspecto dos lábios e da mucosa intraoral; (C) Úlcera localizada na borda lateral da língua; (D) Úlcera localizada na mucosa jugal.



Figura 2. Exame clínico no primeiro dia de hospitalização. Aspecto compatível com vasculite, úlceras localizadas nos dedos das mãos, além da aparência cianótica dos dedos



Figura 3. Melhora parcial do aspecto das lesões orais (A, B) e laserterapia (C) no 3º dia de hospitalização.

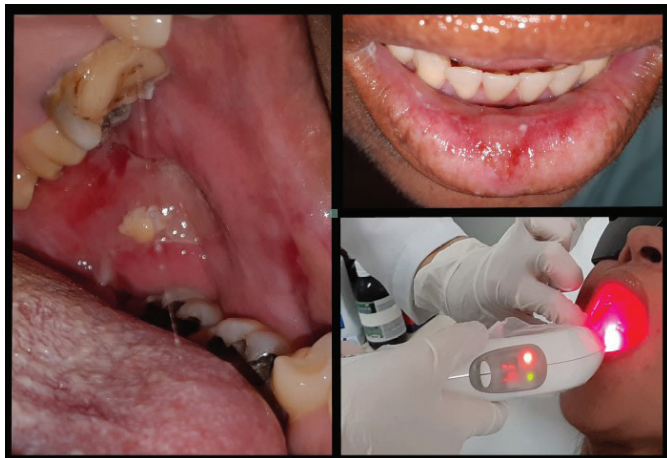


Figura 4. Exame clínico no 9º dia de hospitalização mostrando resolução significativa das lesões intraorais e extraorais.



Discussão

Apresentamos aqui um relato de manifestações bucais induzidas por overdose accidental de metotrexato. Relatos de efeitos adversos com uso de metotrexato não são raros, porém é importante discutir o contexto em que esses efeitos foram observados. Em doses terapêuticas, o metotrexato é um medicamento eficaz, embora a toxicidade possa ser um problema para alguns pacientes.¹

Observamos que, além da prescrição correta, é necessário garantir a compreensão do paciente sobre o uso do medicamento. É importante a capacitação e o empoderamento do paciente para o gerenciamento de sua medicação, principalmente no manejo de doenças crônicas.⁷ Geralmente, o metotrexato é prescrito na dose de 7,5 – 25 mg uma vez por semana.⁸ Infelizmente, nossa paciente entendeu de forma errônea a prescrição, o que acabou acarretando sua hospitalização.

A comunicação inadequada entre profissional de saúde e paciente pode ser causa de baixa adesão ao tratamento⁷ ou, como no caso apresentado, pode desencadear uma reação de toxicidade severa. Embora tenha ficado claro que a prescrição foi realizada corretamente, a compreensão da paciente sobre a dosagem da medicação foi inapropriada.

No primeiro dia de internação, foi prescrita medicação de uso tópico para o tratamento das lesões intra e extraorais. Como não houve melhora significativa, a laserterapia foi recomendada. Estudos indicam a eficácia da laserterapia para prevenção e tratamento da mucosite oral que se manifesta em decorrência de alguns tratamentos oncológicos.⁹ Lasers de baixa intensidade aumentam o metabolismo celular, estimulando a atividade mitocondrial,

atuando como agente analgésico, anti-inflamatório e reparador nas lesões da mucosa.¹⁰ No presente caso, foi perceptível o efeito da laserterapia no alívio da dor e na modulação da inflamação.

Além disso, é importante enfatizar a contribuição da equipe multidisciplinar para as decisões de tratamento visando a melhor evolução durante a hospitalização. No presente caso, o cirurgião-dentista teve um papel fundamental pois as lesões bucais provocavam significativa limitação ao tratamento e à qualidade de vida da paciente.

Conclusão

A comunicação efetiva entre profissional de saúde e paciente é essencial em relação à compreensão da prescrição medicamentosa para a prevenção de erros relacionados ao uso de medicamentos. O envolvimento de equipe multidisciplinar em saúde pode diminuir riscos e melhorar a qualidade do tratamento ofertado aos pacientes. Em síntese, o caso acima exemplifica a importância da comunicação entre profissional de saúde e paciente e também entre os próprios profissionais de saúde.

Colaboradores

ACC: Concepção e projeto do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo.
YPF: Concepção e projeto do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo.
LSV: Concepção e projeto do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo.
PTF: Concepção e projeto do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo.
DBD: Concepção e projeto do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo.
ENL: Concepção e projeto do artigo, análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica relevante do conteúdo.

Consentimento do paciente

A paciente assinou termo de consentimento livre e esclarecido, onde autorizou a publicação das imagens e da descrição de seu caso.

Aprovação ética

O relato de caso aqui descrito foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, com o protocolo CAAE 32856720.3.0000.558, parecer 4.112.190 de 25 de junho de 2020, em observância à Resolução 466/2012-CONEP/CNS e à Carta circular CNS nº 166/2018.

Financiamento

Nenhum.

Declaração dos autores

Os autores declaram que o caso aqui relatado não recebeu financiamento para sua realização e que não há conflitos de interesse com o tema abordado. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e se responsabilizam por todas as informações contidas no trabalho.

Referências

1. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2019; 86 (3): 301–307. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004.
2. Malaviya A. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: a fascinating story. *Int. J of Rheum Dis* 2016; 19: 844–851.
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
4. Drug information Database. Drug information online. Methotrexate side effects. Available in: <http://www.drugs.com/sfx/methotrexate-side-effects.html>. Accessed on 22 Oct. 2019.
5. Hafsı W, Badri T. Erythema Multiforme. [Updated 2019 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/>. Accessed on 22 Oct. 2019.
6. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin N Am* 2005; 49:67–76. DOI: 10.1016/j.cden.2004.08.003.
7. McCabe R, Healey P. Miscommunication in Doctor-Patient Communication. *Top Cogn Sci*. 2018;10(2):409-424. DOI:10.1111/tops.12337.
8. Ministério da Saúde Brasil, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide: PORTARIA CONJUNTA No 16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019. Available in: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. Accessed on 22 Nov, 2019.
9. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, *et al.* Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2019;34(6):1053-1062. DOI:10.1007/s10103-019-02722-7.
10. Figueiredo A, Lins L, Cattony AC, *et al.* Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):467-742.

