

## DERMATITE DE CONTACTO FOTOALÉRGICA À BENZIDAMINA - Estudo de 8 Casos

Maria Miguel Canelas, Mariana Cravo, José Carlos Cardoso, Margarida Gonçalo, Américo Figueiredo  
Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

**RESUMO** - A benzidamina é um anti-inflamatório não esteroide utilizado há mais de quatro décadas sob a forma de cremes, soluções orais e vaginais. Após o primeiro caso de dermatite de contacto fotoalérgica em Julho de 2006, incluímos a benzidamina na nossa série de fotoalergenos e sete novos casos foram diagnosticados durante 2007. Apesar do uso generalizado e capacidade fotossensibilizante conhecida, a benzidamina é provavelmente uma causa subdiagnosticada de dermatite de contacto fotoalérgica, dado o aspecto clínico de envolvimento predominante dos lábios e mento não evocar uma dermatite de contacto fotoalérgica e pela benzidamina não pertencer à maioria das séries de fotoalergenos.

**PALAVRAS-CHAVE** - Benzidamina; Anti-inflamatório não esteroide; Dermatite de contacto fotoalérgica.

## PHOTOALLERGIC CONTACT DERMATITIS FROM BENZYDAMINE - Study of 8 Cases

**ABSTRACT** - Benzydamine is a nonsteroidal anti-inflammatory used for more than 4 decades in topical gels, vaginal and oral solutions. After a 1st case of photoallergic contact dermatitis, in July 2006, we included benzydamine in the photoallergen series and 7 additional cases were diagnosed during 2007. Despite its widespread use and its known photosensitizing capacity, photoallergic contact dermatitis from benzydamine is probably underdiagnosed as the clinic aspect involving mainly the lip and chin does not recall a photoallergic contact dermatitis and benzydamine is not part of most photoallergen series.

**KEY-WORDS** - Benzydamine; Nonsteroidal anti-inflammatory; Photoallergic contact dermatitis.

Dr.ª Maria Miguel Canelas

Serviço de Dermatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto  
3000-075 Coimbra

Portugal

Tel.: 239 400 420

Fax: 239 400 490

E-mail: mariamiguelcanelas@gmail.com

# Artigo Original

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a dermatite de contacto fotoalérgica (DCFA) tornou-se relativamente rara devido à proibição do uso tópico de substâncias fotossensibilizantes como as salicilanilidas halogenadas em sabões desinfetantes, o musk ambrette em perfumes e o ácido para-aminobenzóico e 4-isopropildibenzoilmetano nos fotoprotectores<sup>1,2</sup>. Os filtros solares actualmente utilizados, ainda que mais fotoestáveis e menos fotossensibilizantes, são os principais agentes causais da DCFA na maioria dos estudos europeus (oxibenzona, cinamatos)<sup>1,4</sup>. Contudo, entre nós as principais causas de DCFA são a prometazina usada como anti-histamínico tópico e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos como o piroxicam e o etofenamato. O cetoprofeno, responsável por frequentes e exuberantes DCFA em países europeus como a Espanha, França, Bélgica e Suécia<sup>5-7</sup>, só excepcionalmente é causa de DCFA entre nós, provavelmente devido à reduzida utilização com AINE tópico.

Recentemente foram observados no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra vários casos de DCFA devido a um AINE imidazólico com boa absorção através da pele e mucosas<sup>8</sup>, a benzidamina<sup>8,13</sup> comercializada há aproximadamente quatro décadas<sup>8,10,13</sup> em vários países Europeus nas formas de gel e creme para aplicação cutânea, solução e pastilhas orais e solução ginecológica. Dada a sua capacidade de inibir a fosfolipase A2 e prostaglandina endoperoxidase H sintetase (PGHS) com conseqüente redução da libertação de ácido araquidónico e produção de prostaglandinas<sup>9</sup>, a benzidamina é ainda utilizada como anti-inflamatório e antipirético<sup>8,11,13</sup> por via sistémica<sup>9,11</sup>, e eventualmente ainda como droga alucinogénica, em particular entre os jovens brasileiros.

## CASOS CLÍNICOS

Entre Julho de 2006 e Novembro de 2007 foram observados oito doentes (5 mulheres e 3 homens), com idades compreendidas entre os 21 e 84 anos (média 65.75 anos), com lesões eczematosas, pruriginosas e simétricas das áreas fotoexpostas, com evolução de semanas e melhoria com a aplicação de corticosteroides de baixa potência mas sem resolução clínica (Quadro I). À excepção do paciente 7, em todos havia envolvimento do lábio inferior e mento, estando também afectadas a restante face e o dorso das mãos nos doentes 2 e 3 e os antebraços na paciente 3 (Figs. 1 a 5). O doente 2 estava medicado desde há longa data com fármaco potencialmente fotossensibilizante (amiodarona), que dificilmente justificava o início das lesões eczematosas com predomínio peribucal e envolvimento do lábio inferior.

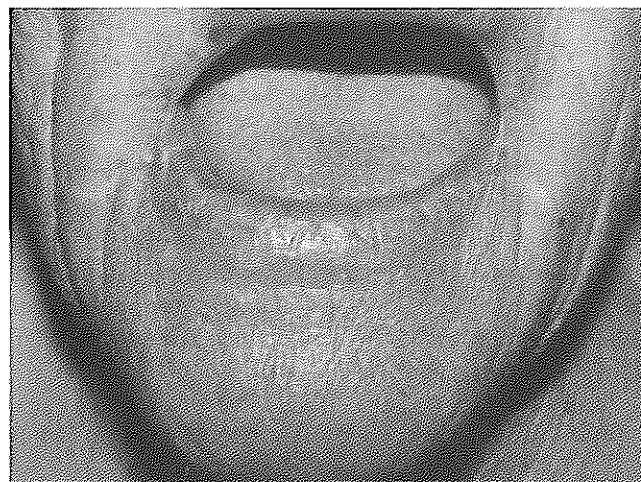


Fig. 1 - Caso clínico 1.

### Quadro I

#### DETALHES DOS 8 CASOS CLÍNICOS

Casos	Data	Idade	Sexo	Localização das lesões	Fármacos sistémicos
1	Jul 06	84	Fem.	Lábios e mento	Melformina
2	Fev 07	77	Masc.	Face e mãos	Amiodarona; Metildigoxina; Nícardipina; Bromazepam
3	Abr 07	63	Fem.	Face, mãos, antebraços	Melformina
4	Mai 07	71	Masc.	Lábios e mento	Ø
5	Mai 07	21	Fem.	Lábios e mento	Ø
6	Jul 07	57	Fem.	Lábios e mento	Ø
7	Nov 07	81	Masc.	Face, decote, mãos e antebraços	Ø
8	Nov 07	72	Fem.	Lábios e mento	Ø

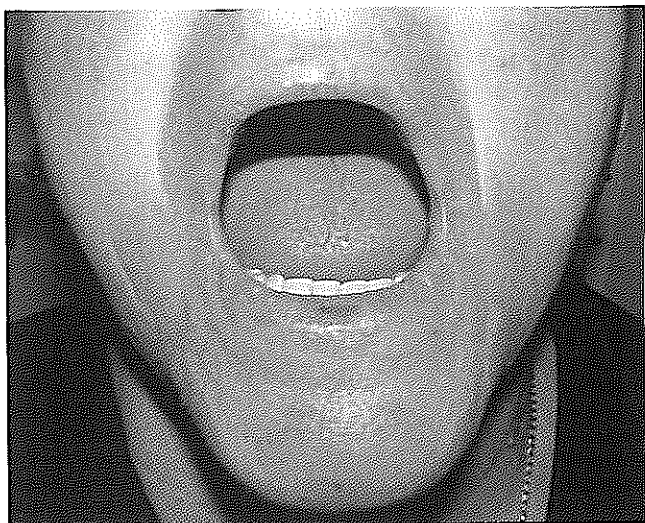


Fig. 2 - Caso clínico 3.

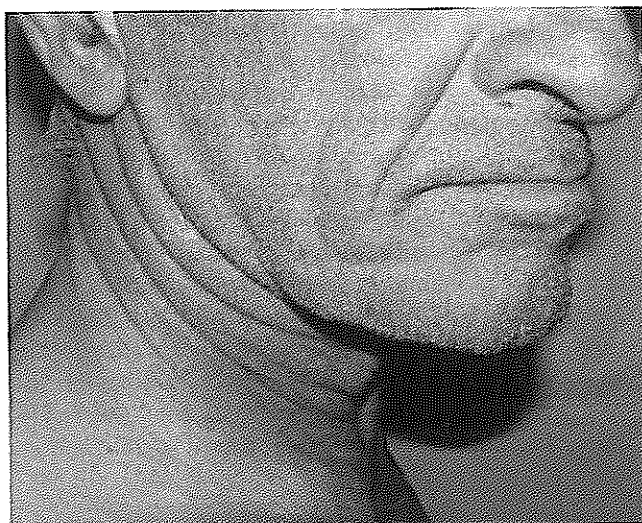


Fig. 4 - Caso clínico 7.



Fig. 3 - Caso clínico 3.



Fig. 5 - Caso clínico 7.

Após um estudo exaustivo de causas potenciais, com realização de testes epicutâneos com a série padrão, de medicamentos tópicos, perfumes e testes fotoepicutâneos com uma série extensa de fotoalergenos, incluindo os fotoalergenos clássicos e os fármacos utilizados pelos doentes, não encontramos testes positivos relevantes. Apenas no 1º caso, obtivemos testes positivos ao bálsamo de Perú, mistura de perfumes e ácido benzóico e uma reacção duvidosa ao cloquinol, que identificámos como um dos compostos do Tantum® verde, colutório que o doente utilizava para desinfectação oral e da prótese dentária.

De seguida efectuámos testes epicutâneos e fotoepi-

cutâneos com o Tantum® verde tal qual (contem benzidamina a 3%) e com benzidamina a 5% em vaselina (Bial-Aristegui) que conduziram ao diagnóstico. Nos outros doentes (excepto no paciente 7) identificámos também a utilização de gargarejos do mesmo colutório para higiene oral. Na doente 5 as lesões surgiram 2 a 3 semanas após a aplicação de material de ortodôncia e início do uso de Tantum® verde para desinfectação oral. No paciente 7, as lesões violáceas, liquenificadas, muito pruriginosas, localizadas exclusivamente às áreas fotoexpostas, simulavam reticuloide actínico, mas a reactividade aos RUV-A e B era normal. Estas lesões resolveram quase completamente com um ciclo de corticoterapia oral mas recidivaram após a suspensão.

## Artigo Original

O interrogatório para avaliar a relevância dos testes fotoepicutâneos positivos à benzidamina a 5% (++) revelou que, desde o início dos sintomas, o doente efectuava massagens com Momen® gel à esposa para tratamento de dores reumáticas.

Nos Quadros II e III apresentamos, respectivamente, os resultados dos testes epicutâneos e fotoepicutâneos, utilizando Finn Chambers e alérgenos da Chemotechnique ou Hermal Trolab. As leituras foram efectuadas em D2 e D3 ou D4 de acordo com normas do ICDRG. Os testes fotoepicutâneos foram realizados, em duplicado, com irradiação de uma série em D2 com 5Joules/cm<sup>2</sup> de UVA em cabine UVA (Waldman 7001K) e leitura em D4. À série habitual de fotoalérgenos foram adicionadas

benzidamina a 1% e 5% em vaselina, Tantum® verde colutório e Momen® gel (contem benzidamina a 3%). Obtivemos provas positivas à benzidamina 1% e 5%, Tantum® verde e Momen® gel (Figs. 6 e 7) em todos os

**Quadro II**

SÉRIES TESTADAS E RESULTADOS POSITIVOS NOS TESTES EPICUTÂNEOS			
Casos	S. Padrão GPEDC	S. medicamentos tópicos	S. perfumes/cosméticos
1	Bálsamo Perú 25% ++ Mistura perfumes 8% ++ Clioquinol +?	Ácido benzóico 5% ++	n.d./ n.d.
2	Neg	Neg	n.d./ n.d.
3	Neg	Neg	n.d./ n.d.
4	Neg	n.d.	n.d./ n.d.
5	Neg	n.d.	neg / neg
6	Neg	n.d.	neg / neg
7	Níquel ++	n.d.	n.d./ n.d.
8	Neg	Neg	n.d./ n.d.

n.d.: not done

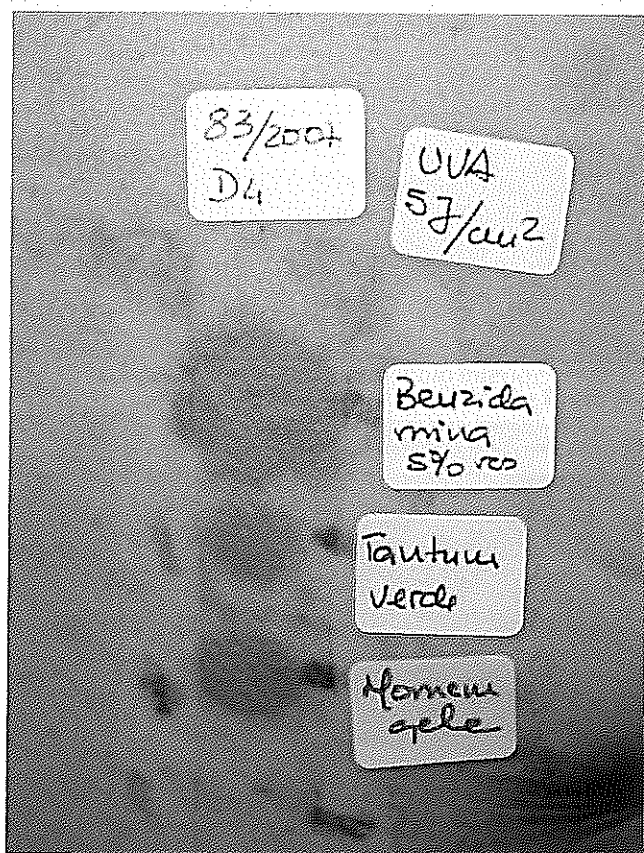


Fig. 6 - Positividades dos testes fotoepicutâneos no caso 3.

**Quadro III**

RESULTADOS DE TESTES FOTOEPICUTÂNEOS IRRADIADOS COM 5J/CM <sup>2</sup> DE UVA					
Casos	Série de fotoalérgenos dos HUC	Benzidamina		Tantum® verde	Momen® gel
		1% vas	5% vas		
1	Neg	n.d.	+	+	n.d.
2	n.d.	n.d.	++	++	n.d.
3	Neg	n.d.	++	++	++
4	neg	n.d.	++	++	n.d.
5	neg	++	++	++	n.d.
6	n.d.	++	++	++	++
7	neg	n.d.	+++	n.d.	n.d.
8	n.d.	++	++	++	+++

Cloridrato de benzidamina a 1% e 5% em vaselina (Bial-Aristegui); Tantum® verde tal qual; Momen® gel tal qual;

+ / ++ / +++ referem-se a resultados positivos apenas nos testes irradiados. n.d.: not done

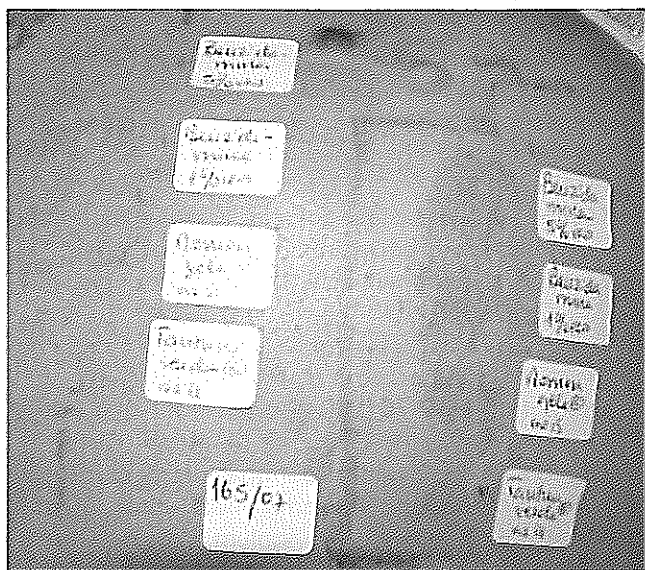


Fig. 7 - Positividade dos testes após irradiação com 5 J/cm<sup>2</sup> UVA no caso 6.

doentes estudados e negativas em mais de 15 doentes submetidos à série de fotoalergenos acrescida da benzidamina e dos fármacos que a contêm (Quadro III).

Após suspensão do colutório Tantum® verde e da manipulação de Momen® gel no doente 7, assistiu-se à resolução das lesões cutâneas em todos os pacientes.

## DISCUSSÃO

Desde 1970 estão disponíveis e são largamente utilizadas formulações tópicas de AINEs responsáveis por casos de dermatite de contacto e de DCFA. Os derivados do ácido propiónico, em particular o cetoprofeno, correspondem ao grupo mais frequentemente envolvido<sup>5-7</sup>. A benzidamina é um composto imidazólico<sup>8</sup> com actividade anti-inflamatória e antipirética<sup>8-13</sup> cujo potencial fotosensibilizante está documentado em estudos *in vitro* e *in vivo*<sup>14</sup>. Em 1971 Ikemura descreveu o primeiro caso de dermatite de contacto e DCFA por ingestão de benzidamina<sup>8,11</sup>. Desde aí foram publicados vários casos de dermatite de contacto alérgica e de DCFA à benzidamina<sup>8,10-13,15,16</sup> consequentes a irrigações vaginais<sup>8,16</sup>, gargarejos<sup>10,11</sup> ou aplicação de creme<sup>12,13,15</sup>. A maioria das descrições datam dos anos 80, mas nos últimos foram descritos alguns novos casos<sup>16,17</sup> e numa revisão recente do Sul de Espanha, a benzidamina foi considerado o segundo fotoalergeno mais frequente após o cetoprofeno<sup>5</sup>.

Salientamos neste trabalho o aspecto clínico das lesões de DCFA à benzidamina, na maioria destes casos com envolvimento apenas do lábio inferior e mento, à partida não sugerindo uma situação de fotossensibilidade. Este aspecto clínico peculiar, permitiu-nos orientar o interrogatório para a eventual utilização de soluções de benzidamina e confirmar o diagnóstico efectuando os testes fotoepicutâneos também com este AINE nos casos 3-6 e 8. De referir contudo que, provavelmente por absorção sistémica, podem ser observadas lesões à distância em zonas fotoexpostas da face, fronte e antebraços, tal como noutros casos publicados<sup>12</sup> e no nosso caso 7, em que as lesões surgiram após aplicação de gel de benzidamina à esposa.

Além do aspecto clínico particular, como a maioria dos doentes não relaciona as lesões da pele com as soluções utilizadas a nível oral ou genital ou os tópicos aplicados a outrem e como a este AINE não faz parte das baterias clássicas de fotoalergenos, nem da bateria recentemente proposta pela *European Taskforce for Photopatch Testing*<sup>18</sup>, a DCFA à benzidamina corresponde provavelmente a causa subdiagnosticada de eczema fotoalérgico<sup>11-13,16</sup>. Assim, e na sequência dos primeiros casos, a partir de Junho de 2007 incluímos a benzidamina na nossa bateria de fotoalergenos o que nos permitiu diagnosticar o caso<sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bakkum R, Heule F: Results of photopatch testing in Rotterdam during a 10-year period. *Br J Dermatol* 146: 275-9 (2002).
2. Darvay A, White I, Rycroft R, et al.: Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 145: 597-601 (2001).
3. Rodriguez E, Valbuena M, Rey M, et al.: Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colômbia. *Photodermat Photoimmunol Photomed* 22: 189-92 (2006).
4. Bryden A, Moseley H, Ibbotson S, et al.: Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multi-centre photopatch study group. *Br J Dermatol* 155: 737-47 (2006).
5. La Cuadra-Oyanguren J, Perez-Ferriols A, Lecha-Carretero M, et al.: Results and assessment of photopatch testing in Spain: Towards a new standard set of photoallergens. *Actas Dermosifiliogr* 98(2): 96-101 (2007).
6. Ophaswongse S, Maibach H: Topical nonsteroidal

## Artigo Original

- anti-inflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis* 29: 57-64 (1993).
7. Goday JJ, Lozano J, Gonzalez M, et al.: Photoallergic contact dermatitis from dexketoprofen: study of 6 cases. *Contact Dermatitis* 55: 59-61 (2006).
  8. Conde-Salazar L, Guimarães D, Gonzalez M, et al.: Fotodermatitis alérgica de contacto por bencidamina. *Actas Dermosifilográficas* 87: 310-4 (1996).
  9. Nettis R, Di Paola R, Napoli G, et al.: Benzydamina: an alternative nonsteroidal anti-inflammatory drug in patients with nimesulide-induced urticaria. *Allergy* 57:442-5 (2002).
  10. Henschel R, Agathos M, Breit R: Photocontact dermatitis after gargling with solution with a solution containing benzydamine. *Contact Dermatitis* 47: 53 (2002).
  11. Corres F: Photodermatitis from benzydamine. *Contact Dermatitis* 6(4): 285 (1980).
  12. Motley RJ, Reynolds AJ: Photodermatitis from benzydamine cream. *Contact Dermatitis* 19(1): 66 (1988).
  13. Vincenzi C, Cameli N, Tardio M, Piraccini BM: Contact and photocontact dermatitis due to benzydamine hydrochloride. *Contact Dermatitis* 23(2): 125-6 (1990).
  14. Moore DE, Wang J: Electron-transfer mechanisms in photosensitization by the anti-inflammatory drug benzydamine. *J Photochem Photobiol B* 43(3): 175-80 (1998).
  15. Goday JJ, Ildardia R, Soloeta R: Allergic contact dermatitis from benzydamine with probable cross-reaction to indomethacin. *Contact Dermatitis* 28: 111-2 (1993).
  16. Elgezua O, Gorrotxategi P, Garcia J, et al.: Photoallergic hand eczema due to benzydamine. *Eur J Dermatol* 14: 69-70 (2004).
  17. Giménez-Arnau A, Gilaberte M, Conde D, et al.: Combined photocontact dermatitis to benzydamine hydrochloride and the emulsifiers, Span 60 and Tween 60 contained in Tantum cream. *Contact Dermatitis* 57(1): 61-2 (2007).
  18. The European Taskforce for Photopatch Testing. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Derm Ven* 18: 679-82 (2004).