



Hiperpigmentação Cutânea Difusa Induzida por Polimixina B: Um Relato de Caso e Revisão de Literatura

Antonio Marlos Duarte de Melo¹, Ana Beatriz Callou Sampaio Neves², Fabiane Silva Bacellar¹, Felipe Leite Queiróz de Oliveira¹, Sandra Regina Prado Lopes¹, André Bacellar Costa Lima¹, Diego José Lira Torres³, Liz Marjorie Batista de Freitas Leite⁴

Resumo: A polimixina B é um antimicrobiano polipeptídico com atividade bactericida contra bactérias aeróbias gram-negativas, inclusive contra bactérias multirresistentes. A neuro e a nefrotoxicidade são efeitos colaterais consagrados, porém foi observado presença de hiperpigmentação cutânea marrom-acastanhada em face, pescoço, em região posterior do tronco, nádegas e região posterior e proximal dos membros inferiores cinco dias após o início da administração deste antibiótico em uma paciente internada na Enfermaria de Clínica Médica de um hospital do interior do Estado do Ceará. A hiperpigmentação cutânea induzida por Polimixina B é um efeito colateral considerado pouco descrito na literatura médica. Os mecanismos etiopatogênicos que causam esta alteração rara permanecem desconhecidos, mas podem envolver reações de estresse oxidativo, provocando uma liberação de histamina, que tem efeito melanogênico, culminando com a deposição de melanina na derme. Ainda que não seja um efeito adverso com risco de vida, a hiperpigmentação cutânea pode gerar danos estéticos importantes, além de distúrbios psicológicos, porém várias questões a respeito dessa reação permanecem obscuras, como possíveis terapêuticas que poderiam ser utilizadas e prognóstico. Diante disso, o objetivo deste Trabalho foi relatar um caso de hiperpigmentação cutânea induzida por Polimixina B em paciente internada no setor de Enfermaria de Clínica Médica em um hospital do interior do Estado do Ceará, além de revisar a literatura sobre o mesmo assunto. Para isso, foi realizada uma busca ativa dos dados clínico-epidemiológicos e socioambientais presentes nos arquivos do hospital em questão, no prontuário da paciente, além de busca e leitura de periódicos nas bases de dados PubMed e SciELO no ano de 2022.

Palavras-chave: Hiperpigmentação cutânea; Polimixina B.

¹ Médicos. Hospital Português da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. marlos_duarte@outlook.com;

² Médica. Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brasil. beatrizcallou@gmail.com;

³ Biomédico. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

⁴ Médica. Hospital Regional do Cariri, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. .

lizmarjorie@hotmail.com

Polymyxin B-Induced Diffuse Cutaneous Hyperpigmentation: A case report and literature review

Abstract: Polymyxin B is a polypeptide antimicrobial with bactericidal activity against aerobic gram-negative bacteria, including multidrug-resistant bacteria. Neurotoxicity and nephrotoxicity are consecrated side effects, but brown-brown cutaneous hyperpigmentation was observed on the face, neck, posterior region of the trunk, buttocks and posterior and proximal regions of the lower limbs five days after the beginning of the administration of this antibiotic in a patient hospitalized in the Internal Medicine Infirmery of a hospital in the interior of the State of Ceará. Polymyxin B-induced cutaneous hyperpigmentation is a side effect considered to be poorly described in the medical literature. The etiopathogenic mechanisms that cause this rare alteration remain unknown, but they may involve oxidative stress reactions, causing a release of histamine, which has a melanogenic effect, culminating in the deposition of melanin in the dermis. Although not a life-threatening adverse effect, cutaneous hyperpigmentation can cause significant aesthetic damage, in addition to psychological disorders, but several questions regarding this reaction remain unclear, such as possible therapies that could be used and prognosis. Therefore, the objective of this work was to report a case of cutaneous hyperpigmentation induced by Polymyxin B in a patient admitted to the Internal Medicine Infirmery in a hospital in the interior of the State of Ceará, in addition to reviewing the literature on the same subject. For this, an active search was carried out for the clinical-epidemiological and socio-environmental data present in the files of the hospital in question, in the patient's chart, in addition to searching and reading journals in the PubMed and SciELO databases in the year 2022.

Keywords: Skin hyperpigmentation; Polymyxin B.

Introdução

A polimixina B (PMB), um antimicrobiano polipeptídico obtido do bacilo *Bacillus polymyxa*, está disponível para uso clínico desde 1959 contra algumas bactérias aeróbias gram-negativas multirresistentes com suas excelentes atividades antibacterianas, porém podem causar vários efeitos adversos nos pacientes, como neuro e nefrotoxicidade, além de hiperpigmentação cutânea (HC) (MATTOS *et al.*, 2019; WEN; LUO; LYU, 2020).

Nos últimos anos, aumentou-se consideravelmente o uso da Polimixina B na prática clínica, mas seja uma complicação presente em relação à administração desta droga, ainda não foi abordada na literatura (WEN; LUO; LYU, 2020). Essa hiperpigmentação causada pela PMB está associada a problemas psicológicos no paciente, bem como pode afetar a qualidade de vida na pessoa que está recebendo este antibiótico (WEN; LUO; LYU, 2020).

A pandemia causada pelo novo coronavírus, nos últimos dois anos, causou um preocupante aumento de resistência bacteriana e um considerável incremento do uso da

Polimixina B na prática clínica, aumento os casos de seus efeitos colaterais como a hiperpigmentação cutânea, antes pouco discutidos (LU; HOU, 2020).

Métodos

Trata-se de um relato de caso de uma paciente internada em um hospital do interior do Estado do Ceará que evoluiu com hiperpigmentação cutânea após o início da terapia com Polimixina B, além de uma revisão de literatura cujo conteúdo foi estudado nas bases de dados PubMed e SciELO, consideradas as principais na educação médica.

Nestas bases de dados, foi utilizada a seguinte busca: uso dos descritores MeSH "*Polymyxin B*" e "*Hyperpigmentation*" e, entre eles, foi realizada a inclusão do operador booleano "and".

A pesquisa foi realizada no dia 18 de fevereiro de 2022. Na base de dados PubMed foi obtida uma quantidade de 15 publicações, porém a pesquisa na SciELO não apresentou nenhuma publicação sobre o tema.

A pesquisa foi realizada no período de fevereiro de 2022 no Hospital Regional do Cariri (HRC), localizado na cidade de Juazeiro do Norte, sul do estado do Ceará, uma vez que o referido hospital constitui o campo de prática dos alunos Residência Médica de Clínica Médica, dentro da qual esse trabalho alberga logística.

Constitui-se de uma paciente internada no setor de Enfermaria de Clínica Médica de um hospital do interior do estado do Ceará. Os dados foram colhidos através do prontuário pertencente à paciente, e que se encontra arquivado no hospital de origem. Os dados obtidos da análise do prontuário da paciente foram extraídos pelos autores.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Saúde e Gestão Hospitalar (ISGH)/ Hospital Regional do Cariri (HRC), obedecendo a resolução 466/12. O número do parecer favorável no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) foi o 5.254.143, datado no dia 21 de fevereiro de 2022.

Critérios de inclusão e de exclusão

Foi realizada a busca de forma independente entre os autores e não houve discordância. Após a busca, foram determinados, para a revisão de literatura, os critérios de inclusão, por consenso entre os autores. Os critérios de inclusão foram: 1) ter título em concordância com o assunto pesquisado; 2) ter sido publicado em periódicos. Com isso, também foram determinados, por consenso, o único critério de exclusão: ter resumo da publicação que não aborde o tema proposto.

Extração da amostra

Para a seleção da amostra da revisão de literatura, os artigos foram selecionados também por uma avaliação independente entre os autores com base nos critérios mencionados. Não houve desacordos entre as buscas. A pesquisa identificou 15 artigos no PubMed e nenhum artigo na SciELO. Ficou determinada uma amostra de 13 artigos na base de dados PubMed depois da aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão.

Após a escolha dos artigos através dos títulos, foi realizada uma nova triagem através dos resumos da amostra obtida, tendo, por fim, confirmação que todos os artigos selecionados abordavam o tema pesquisado.

Extração dos dados da amostra

Os dados foram extraídos dos artigos selecionados e direcionados para abordar as características peculiares do antimicrobiano Polimixina B e seus efeitos no organismo humano que pudessem explicar o aparecimento de hiperpigmentação cutânea, que é um raro efeito adverso associado a este antibiótico.

Principais resultados do relato de caso

Tabela 1 – Principais resultados do Relato de Caso com base na evolução clínica observada

Data	Evolução clínica
15/03/2020	Admissão Hospitalar
18/03/2020	Início de Ceftriaxona 1000 mg endovenosa de 12/12 horas e Clindamicina 150 mg/ml 600 mg endovenosa de 6/6 horas. A diluição escolhida para ambos os antibióticos foi em 100 ml de Solução Fisiológica a 0,9%.

25/03/2020	Início de Piperacilina + Tazobactam 4000 mg + 500mg endovenosa de 6/6 horas. A diluição escolhida foi em 100 ml de Solução Fisiológica a 0,9%.
31/03/2020	Início de Vancomicina 1000 mg endovenosa de 12/12 horas. A diluição escolhida foi em 100 ml de Solução Fisiológica a 0,9%.
02/04/2020	Início de Meropenem 1000 mg endovenosa de 8/8 horas, Teicoplanina 400 mg endovenosa de 24/24 horas. A diluição escolhida foi em 100 ml de Solução Fisiológica a 0,9%.
06/04/2020	Parecer da Infectologia indicou início de Polimixina B intravenosa na dose de 25.000 UI/kg no primeiro dia (dose de ataque), seguido de 15.000 UI/kg a partir do segundo dia, divididas em duas doses. A diluição optada foi feita por 300 ml de soro glicosado a 5%, administrado em um tempo de 180 minutos.
07/04/2020	Paciente evoluiu com aumento das escórias nitrogenadas por Lesão Renal Aguda, sendo indicado início de hemodiálise a partir do parecer da Nefrologia.
A partir do dia 08/04/2020	Após início de diálise e da Polimixina B, paciente evoluiu com melhora clínica significativa. Não apresentou novos episódios de febre, taquicardia, taquipneia, tosse ou outras queixas. Exames laboratoriais evidenciaram queda de leucometria e níveis de Proteína C Reativa (PCR).
12/04/2020	Paciente evoluiu com hiperpigmentação cutânea difusa, inicialmente em face, depois aparecendo em região de tronco e região proximal posterior dos membros inferiores
15/04/2020	Alta hospitalar. Encaminhamento à clínica de hemodiálise para continuidade de tratamento clínico.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Principais resultados da revisão de literatura

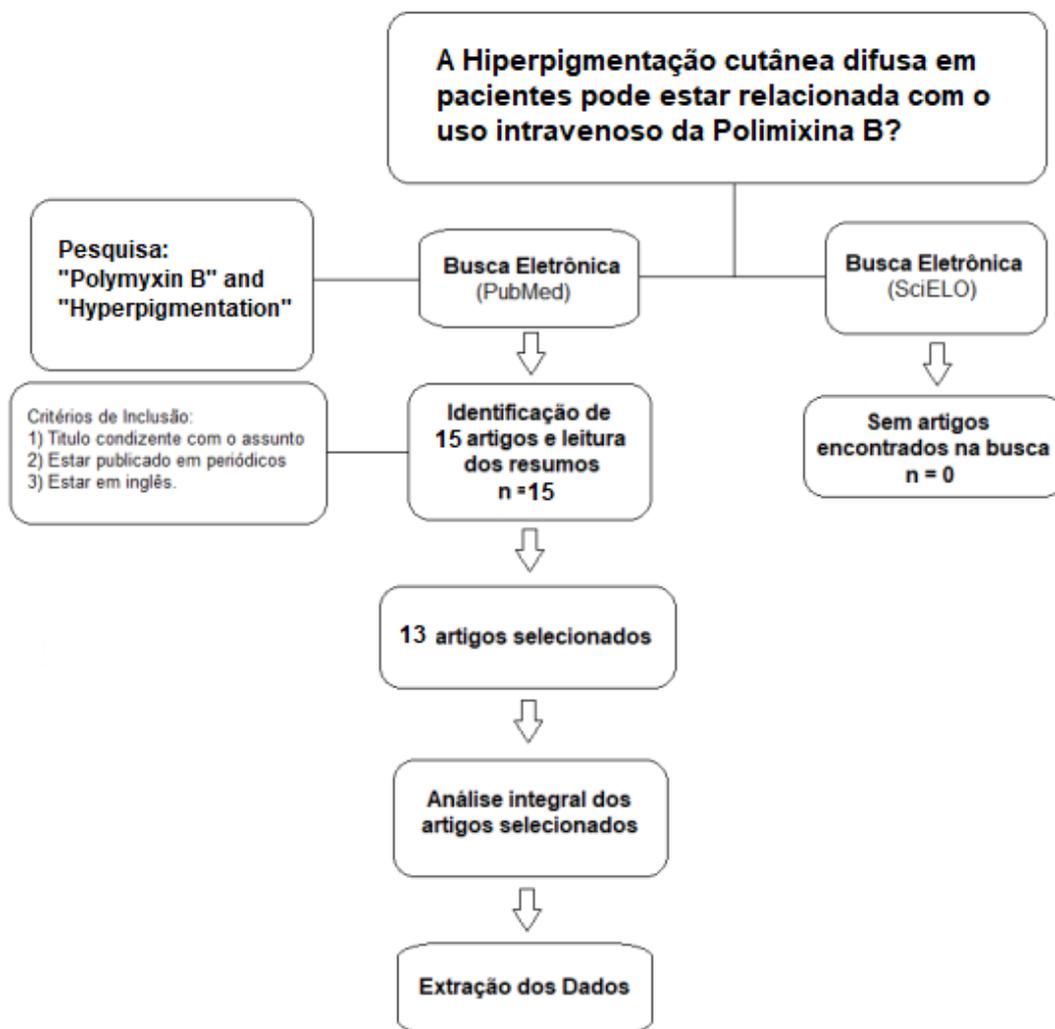
Tabela 2 – Principais resultados da Revisão de literatura

Autor e Ano	Nome do periódico	Principal achado
KNUEPPEL e RAHIMIAN, 2007	Clinical Infectious Diseases	Polimixina B e Tigeciclina são antibióticos que podem causar Hiperpigmentação cutânea.
ZAVASCKI <i>et al.</i> , 2015	Annals of Pharmacotherapy	A Hiperpigmentação cutânea pode estar associada ao uso intravenoso da Polimixina B.
MATTOS <i>et al.</i> , 2016	Pigment Cell & Melanoma Research	A hiperpigmentação cutânea (HC) induzida pela Polimixina B é pouco descrita na literatura.
GOTHWAL, MEENA e SHARMA, 2016	The Indian Journal of Pediatrics	A patogênese, o curso clínico e o tratamento da hiperpigmentação cutânea induzida por Polimixina B são desconhecidos.
ZAVASCKI, SCHUSTER e DUQUIA, 2016	International Journal of Antimicrobial Agents	Uma reação inflamatória causada pela administração da Polimixina B gera aumento da

		liberação de histamina, o que deve acarretar a hiperpigmentação difusa.
MATTOS <i>et al.</i> , 2017	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	O tratamento com Polimixina B pode gerar ativação melanocítica e um processo inflamatório causador de hiperpigmentação cutânea.
LAHIRY <i>et al.</i> , 2017	Journal of Clinical and Diagnostic Research	A polimixina B é um antibiótico polipeptídico utilizado na prática clínica para tratamento contra germes gram-negativos multirresistentes.
ZHENG <i>et al.</i> , 2018	BMC Pharmacology and Toxicology	Severos efeitos adversos podem ser decorrentes do uso da Polimixina B, como a neurotoxicidade, nefrotoxicidade, bem como a hiperpigmentação cutânea.
MATTOS <i>et al.</i> , 2019	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	A polimixina B é eficiente para o tratamento contra bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemases, porém pode causar efeitos tóxicos.
LU e HOU, 2020	Frontiers	Durante a pandemia do novo coronavírus, aumentou-se muito a utilização da Polimixina B, o que acarretou o aumento considerável de efeitos tóxicos da droga.
WEN, LUO e LYU, 2020	Case Reports in Medicine	A hiperpigmentação cutânea causada pela Polimixina B pode causar problemas sérios na aparência, sofrimento psicológico e problemas na relação médico-paciente.
LI <i>et al.</i> , 2020	Transplant Infectious Disease	A Polimixina B é um potente antibiótico causador de neurotoxicidade, nefrotoxicidade e hiperpigmentação cutânea.
XING <i>et al.</i> , 2021	Frontiers	A hiperpigmentação cutânea causada pela Polimixina B foi observada em neonatos tratados com este antibiótico.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1 – Fluxograma da Pesquisa



Fonte: elaborado pelos autores

Relato do caso

Mulher, 59 anos de idade, hipertensa, sequelada de Acidente Vascular Cerebral prévio no ano de 2019, permanecendo acamada, dependendo de cuidados de terceiros e alimentando-se por sonda nasointestinal, compareceu à emergência de um hospital do interior do Estado do Ceará no dia 15/03/2020 devido episódio de tosse produtiva e febre aferida 39,0°C após apresentar engasgos durante alimentação no dia anterior, evoluindo com astenia e crise convulsiva, segundo informações coletadas. Foi evidenciado, ao exame físico, taquipneia de

32 incursões por minuto, taquicardia com 113 batimentos por minuto, além de febre de 38,5°C.

Paciente foi admitida para internamento hospitalar por suspeita clínica de sepse de foco pulmonar. Com isso, foram solicitados exames laboratoriais e uma radiografia de tórax, que verificou infiltrado pulmonar bilateral de aspecto infeccioso/ inflamatório. Com isso, foi iniciado esquema de antibioticoterapia Ceftriaxona e Clindamicina dia 18/03/2020.

Devido ausência de melhora clínica no 7º dia, foi trocado o esquema terapêutico para Piperacilina + Tazobactam no dia 25/03/2020 e depois acrescentado Vancomicina no dia 31/03/2020. Contudo, a paciente evoluiu com nova febre, dispneia e taquipneia, sendo solicitadas novas culturas biológicas e nova radiografia de tórax, além de modificação do esquema de antibióticos para Meropenem e Teicoplanina dia 02/04/2020. O germe isolado foi a *Klebsiella* sp. Produtora de carbapenemase, com perfil de resistência ao último esquema de antibioticoterapia prescrito. Com isso, foi solicitado o parecer da Infectologia, que indicou, no dia 06/04/2020, suspender os dois últimos antibióticos e iniciar Polimixina B na dose de ataque 25.000 UI/kg/dia divididas em duas administrações no primeiro dia (dose de ataque), seguida da dose de 15.000 UI/kg/dia a partir do segundo dia, também em duas administrações diárias intravenosas. A forma escolhida para a administração foi a diluição em 300 mililitro de soro glicosado a 5%, infundindo a solução durante 180 minutos. A polimixina B foi administrada até o nono dia do início.

A paciente evoluiu com oligúria e aumento das escórias nitrogenadas nos primeiros dias do início da Polimixina B, sendo solicitado o parecer da nefrologia, que indicou início de terapia renal substitutiva no dia 07/04/2020.

No quinto dia do início do tratamento com o último antibiótico, paciente evoluiu com aparecimento de manchas marrom-acastanhadas não pruriginosas inicialmente em face e depois tronco até a região proximal posterior dos membros inferiores, poupando demais áreas do corpo. Foram solicitados exames laboratoriais que descartaram presença de eosinofilia, hepatite C, doença de Addison, hemocromatose, colangite biliar primária, lúpus eritematoso difuso como possíveis diagnósticos diferenciais. Com isso, as lesões foram associadas ao início do tratamento da Polimixina B, porém foi decidido pela manutenção da droga devido melhora clínica da dispneia, taquipneia, ausência de febre, queda de leucometria e da Proteína C Reativa (PCR).

A Escala de Naranjo, idealizado pelos estudos de Naranjo *et al.* (1981) e de Naranjo, Shear e Lanctôt (1992), mede o grau de probabilidade de uma reação adversa a medicamento

e, no caso referente à HC induzida por Polimixina B na paciente internada no nosso setor de Enfermaria de Clínica Médica, atingiu 5 pontos (+ 1 para estudos prévios que relacionam este efeito adverso ao fármaco descrito, + 2 para eventos adversos ocorridos após a administração de PMB, + 2 para ausência de possíveis causas alternativas = 6 pontos), tornando esta relação como Provável, segundo o mesmo algoritmo.

Paciente fez uso da Polimixina B até o nono dia, evoluindo-se com estado geral regular, alerta, eupneica em ar ambiente, com bom padrão respiratório, leucometria normal, com queda significativa da PCR, com condições de alta hospitalar, que foi obtida dia 15/04/2020. A paciente teve seguimento na clínica de hemodiálise do município de origem. Após 5 meses da última alta hospitalar, a paciente foi admitida novamente no mesmo hospital para passagem de sonda nasoenteral e foi evidenciado que a paciente não apresentava nenhuma hiperpigmentação cutânea difusa, evidenciando o provável caráter benigno da condição causada pela Polimixina B.

Revisão de Literatura

A polimixina B (PMB) é um antibiótico polipeptídico originalmente fabricado a partir do bacilo *Bacillus polymyxa* e teve início na prática clínica na década de 1950, e é utilizado no combate de infecções causadas por germes aeróbias gram-negativas multirresistentes produtores de carbapenemases, apresentando atualmente boa resposta nestas infecções, porém esta droga está associada a nefrotoxicidade e neurotoxicidade, mas também pode causar hiperpigmentação cutânea (HC) (LU; HOU, 2020; MATTOS *et al.*, 2019; WEN; LUO; LYU, 2020). O uso da PMB na última década aumentou consideravelmente na prática clínica e, com isso, incrementou-se também o aparecimento de seus efeitos colaterais, porém a HC ainda é pouco relatada na literatura (LU; HOU, 2020; WEN; LUO; LYU, 2020).

O espectro do antibiótico é restrito principalmente a bactérias multirresistentes dos gêneros *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* e demais bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemases, sendo considerada a Polimixina B uma última linha de terapia contra estes patógenos (LAHIRY *et al.*, 2017; MATTOS *et al.*, 2019).

Devido sua toxicidade, o uso clínico da PMB diminuiu consideravelmente no passado, porém vem ganhando força novamente devido sua excelente atuação nos casos clínicos de pacientes com sepse por bactérias multirresistentes (MATTOS *et al.*, 2017; WEN; LUO; LYU, 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a Polimixina B um

antibiótico de “grupo reserva” ou um “último recurso” contra esses patógenos produtores de carbapenemases, não só devido a sua toxicidade, como também o alto risco de desenvolvimento de resistência bacteriana (MATTOS *et al.*, 2019).

A Polimixina B tem excreção renal e é eliminado do organismo praticamente inalterado, mas também pode causar nefrotoxicidade por necrose tubular aguda (LAHIRY *et al.*, 2017; ZAVASCKI *et al.*, 2015; ZHENG *et al.*, 2018). A dose recomendada de PMB intravenosa é de 15.000 a 25.000 UI/Kg/dia, em doses divididas, que podem ser, como recomenda a maioria dos protocolos clínicos, duas vezes ao dia, porém a HC, bem como os efeitos colaterais que podem causar danos neurológicos e renais, podem aparecer com a dose recomendada (GOTHWAL; MEENA; SHARMA, 2015; LAHIRY *et al.*, 2017).

A realização de subdose do antibiótico pode causar resistência bacteriana (MATTOS *et al.*, 2019). A terapia empírica sem o uso clínico de culturas biológicas que comprovem a sensibilidade desses germes gram-negativos produtores de carbapenemases envolvendo o início da administração intravenosa de Polimixina B está associada ao risco de resistência bacteriana à droga, o que também pode gerar HC de forma desnecessária (MATTOS *et al.*, 2019).

A HC adquirida após o tratamento intravenoso com polimixina B já foi relatada anteriormente, mas o que se sabe sobre sua patogênese, curso clínico e tratamento é pouco descrito na literatura (MATTOS *et al.*, 2017).

Uma variedade de drogas pode causar HC como antibióticos (tetraciclina), anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), antimaláricos, antipsicóticos, quimioterápicos, amiodarona, diuréticos, analgésicos, metais pesados, dentre outros, porém este efeito colateral cutâneo também esteve relacionado à administração intravenosa de Polimixina B (KNUEPPEL; RAHIMIAN, 2007; LI *et al.*, 2020; MATTOS *et al.*, 2017; ZHENG *et al.*, 2018).

Conforme descrito nos estudos de Gothwal, Meena e Sharma (2015), de Knueppel e Rahimian (2007), de Lahiry *et al.* (2017), de Li *et al.* (2020), de Mattos *et al.* (2016), de Mattos *et al.* (2017), de Mattos *et al.* (2019), de Wen, Luo e Lyu (2020), de Zavascki *et al.* (2015), de Zavascki, Schuster e Duquia (2016) e de Zheng *et al.* (2018), esta hiperpigmentação induzida por PMB pode iniciar já nos primeiros dias do início do tratamento, com cor marrom-escuro, mais em pele da face, pescoço, tronco e membros superiores e inferiores, não associado à dor, à prurido ou a outros sintomas, porém este efeito adverso não implicou na suspensão da droga, devido à importância da administração de PMB

em pacientes contaminados por bactérias multirresistentes, bem como o curso benigno desta condição adversa da droga e a evolução para a resolução espontânea.

Segundo Zheng *et al.* (2018), os primeiros dois casos de HC induzida por PMB foram descritos por Knueppel *et al.* (2007), mas também Gothwal, Meena e Sharma (2015) verificaram este mesmo efeito adverso em neonatos que não receberam fototerapia ou outras medicações que justificassem o ocorrido. Li *et al.* (2020) descrevem que a depuração renal mais lenta em neonatos pode ser a causa do aparecimento mais frequente de HC difusa induzida por PMB na população pediátrica.

Segundo Zheng *et al.* (2018), corroborando com o estudo de Mattos *et al.* (2016), de Gothwal, Meena e Sharma (2015) e de Li *et al.* (2020), a PMB induz liberação de histamina que, por sua vez, aumenta a síntese de melanina. Ainda segundo Zheng *et al.* (2018), citando o estudo de Yoshida, Takahashi e Inoue (2000), a histamina é capaz de produzir um efeito melanogênico ao ativar os receptores H2 dos melanócitos e, após isso, estimulando a melanogênese.

Mattos *et al.* (2017) e Wen, Luo e Lyu (2020) descobriram também que ocorreu proliferação de células de Langerhans epidérmicas e de células dendríticas, o que confirma a atividade inflamatória no organismo causada pela PMB, mas também evidenciaram que os pacientes acometidos também cursam com diminuição de IL-6, importante inibidor da melanogênese. Este mesmo estudo revelou a presença de HC em 8% (n = 20/249) dos pacientes que fizeram uso de PMB. Mattos *et al.* (2016) mostram que dos sessenta pacientes tratados com PMB intravenosa, nove desenvolveram uma HC difusa comprovadamente induzida pelo fármaco, revelando ser uma complicação do tratamento presente em considerável parte dos pacientes, porém com rara discussão na literatura.

A conclusão do estudo de Lahiry *et al.* (2017), de Zheng *et al.* (2018) e de Zavascki, Schuster e Duquia (2016), foi que a PMB foi o desencadeador da HC, descartando outras possíveis causas que poderiam, inclusive, terem contribuído para o aparecimento da manifestação cutânea. Lahiry *et al.* (2017) e Mattos *et al.* (2016) também afastaram outras possíveis causas para a HC difusa que ocorreu durante a infusão intravenosa de PMB nos pacientes, como doenças de base dos pacientes, administração de outras drogas também introduzidas durante o internamento, exposição solar, dentre outras. Mattos *et al.* (2016) e Zavascki, Schuster e Duquia (2016) também afastaram a exposição aos raios solares ultravioletas como causa principal ou mesmo associada.

Li *et al.* (2020), Mattos *et al.* (2017), Zavascki *et al.* (2015), Zavascki, Schuster e Duquia (2016) também concluíram que a HC ocorreu devido a uma reação inflamatória difusa ocasionada pela PMB, causando aumento de histamina e, por fim, estimulação dos receptores H2 dos melanócitos, principais células produtoras de melanina, o que foi confirmado nas dermatoscopias e nos exames histopatológicos realizados nos pacientes acometidos pelo efeito colateral.

Li *et al.* (2020) verificaram, ainda em dermatoscopias nos pacientes acometidos por HC por PMB, presença de hiperpigmentação castanha turva difusa com proeminência perifolicular, círculos anulares castanhos e cinzentos difusos. Já o histopatológico de pele do mesmo estudo demonstrou hipermelanose da camada basal e diminuta deposição de partículas na derme.

Atualmente, ainda é controverso se a simples suspensão da PMB poderia fazer desaparecer a HC (ZHENG *et al.*, 2018). Knueppel e Rahimian (2007), além de Lu e Hou (2020), acompanhando ambulatorialmente os pacientes após a alta hospitalar, verificaram que a HC diminuiu progressivamente ao longo dos meses, mas ainda estavam presentes após 5 meses do término do tratamento. Já Zavascki, Schuster e Duquia (2016), além de Wen, Luo, Lyu (2020) verificaram que toda a hiperpigmentação da pele tinha desaparecido completamente após três meses de evolução. Wen, Luo, Lyu (2020) relataram que uma enfermeira foi designada para cuidar da pele do paciente exposto no estudo, para que fosse descrito diariamente a evolução da HC.

Zavascki *et al.* (2015) revelaram que a HC não diminuiu durante o internamento, logo imediatamente depois do término do uso da PMB. Em contrapartida, Li *et al.* (2020) demonstraram que o paciente descrito no relato de caso apresentou melhora da HC logo após a suspensão da PMB, apresentando progressiva diminuição do efeito colateral com o decorrer dos meses.

Segundo Mattos *et al.* (2017), deve-se pensar nas doses de PMB intravenosa que está sendo implementada no tratamento, fazendo manter seus efeitos curativos, mas também diminuindo a chance de aparecimento de reações adversas como, por exemplo, a hiperpigmentação cutânea, embora Zavascki *et al.* (2015) mostraram que o aparecimento de HC difusa induzida pela PMB não teve relação com a dose, pois o paciente descrito no estudo foi submetido a doses usuais do antibiótico.

Como a HC difusa induzida pela PMB não influencia o resultado da terapia, nem seja motivo para a descontinuação do tratamento, porém pode afetar a qualidade de vida do paciente (ZAVASKI; SCHUSTER; DUQUIA, 2016).

Os pacientes e suas respectivas famílias devem ser orientadas quanto à possibilidade do surgimento da HC como efeito colateral da PMB, além de oferecer suporte psicológico caso o problema ocorra, pois, a HC pode causar estresse, problemas na aparência e sofrimento mental (WEN; LUO; LYO, 2020). Além disso, o paciente deve ser orientado quanto ao curso benigno da condição, apresentando melhora espontânea com o passar dos meses (LU; HOU, 2020; WEN; LUO; LYO, 2020).

O uso de laser e medicações tópicas clareadores também devem ser prescritos a fim de ajudar na recuperação destes pacientes, além de aconselhamento sobre a necessidade de remover fatores agravantes da HC (LU; HOU, 2020).

Considerações Finais

Mais estudos são necessários para avaliar adequadamente a fisiopatologia, incidência, fatores de risco, prognóstico para aparecimento de hiperpigmentação difusa induzida por Polimixina B.

Referências

GOTHWAL, Sunil; MEENA, Kailash; SHARMA, S. D.. Polymyxin B Induced Generalized Hyperpigmentation in Neonates. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 83, n. 2, p. 179-180, 20 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1798-z>.

KNUEPPEL, R. C.; RAHIMIAN, J.. Diffuse Cutaneous Hyperpigmentation Due to Tigecycline or Polymyxin B. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 136-138, 1 jul. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/518706>.

LAHIRY, Sandeep. Polymyxin B-Induced Diffuse Cutaneous Hyperpigmentation. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, [S.L.], p. 1-2, 2017. JCDR Research and Publications. <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2017/24278.9213>.

LI, Yumeng M.; MILIKOWSKI, Clara; SELVAGGI, Gennaro; ABBO, Lillian M.; SKIADA, Dimitra; GALIMBERTI, Fabrizio. Polymyxin B-induced skin

hyperpigmentation. **Transplant Infectious Disease**, [S.L.], p. 1-15, 27 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.13312>.

LU, Cuicui; HOU, Ning. Skin Hyperpigmentation in Coronavirus Disease 2019 Patients: is polymyxin b the culprit?. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 11, n. , p. 1-3, 3 set. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01304>.

MATTOS, Karen P. H; GOUVÊA, Isabela R.; QUINTANILHA, Júlia C. F.; CURSINO, Maria A. VASCONCELOS, Pedro E. N. S.; MORIEL, Patricia. Polymyxin B clinical outcomes: a prospective study of patients undergoing intravenous treatment. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 415-419, 21 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12801>.

MATTOS, Karen P. H.; LLORET, Gustavo R.; CINTRA, Maria L.; GOUVÊA, Isabela R.; BETONI, Taís R.; MAZZOLA, Priscila G.; MORIEL, Patricia. Acquired skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment: a cohort study. **Pigment Cell & Melanoma Research**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 388-390, 17 mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12468>.

MATTOS, K. P. H.; CINTRA, M. L.; GOUVÊA, I. R.; FERREIRA, L. Á.; VELHO, P. E. N. F.; MORIEL, P.. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment is associated with melanocyte activation and inflammatory process. **Journal of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [S.L.], v. 42, n. 5, p. 573-578, 11 maio 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12543>.

NARANJO, C.A.; SHEAR N.H.; LANCTÔT K.L. **Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol.** 1992;32(10):897–904. doi: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb04635.x.

NARANJO, C.A.; BUSTO U.; SELLERS E.M.; SANDOR P.; RUIZ I.; ROBERTS E.A.; JANECEK E.; DOMECCQ C., GREENBLATT D.J.. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther.** 1981;30(2):239. doi: 10.1038/clpt.1981.154.

WEN, Xueke; LUO, Chunliu; LYU, Weitao. Polymyxin B-Induced Skin Hyperpigmentation. **Case Reports In Medicine**, [S.L.], v. 2020, p. 1-3, 18 set. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6461329>.

YOSHIDA M.; TAKAHASHI Y.; INOUE S.. **Histamine induces Melanogenesis and morphologic changes by protein kinase activation via H2 receptors in human normal melanocytes. J Investig Dermatol.** 2000;114(2):334–342. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00874.x

YOSHIDA, Wiston Bonnetti. Writing a case report. *J Vasc Bras*, 2007, Vol. 6, n. 2, pp. 112-3.

ZAVASCKI, Alexandre P.; MANFRO, Roberto C.; MACIEL, Rafael A.; FALCI, Diego R.. Head and Neck Hyperpigmentation Probably Associated With Polymyxin B Therapy. **Annals**

Of Pharmacotherapy, [S.L.], v. 49, n. 10, p. 1171-1172, 17 jul. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1060028015595643>.

ZAVASCKI, Alexandre P.; SCHUSTER, Luiza F.; DUQUIA, Rodrigo P.. Histopathological findings of pigmented lesion and recovery of natural skin colour in a patient with polymyxin B-associated diffuse hyperpigmentation. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 48, n. 5, p. 579-580, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.08.010>.

ZHENG, Guanhao; CAO, Li; CHE, Zaiqian; MAO, Enqiang; CHEN, Erzhen; HE, Juan. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation: a rare case report and literature review. **Bmc Pharmacology And Toxicology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-7, 4 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-018-0226-1>.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

MELO, Antonio Marlos Duarte de; NEVES, Ana Beatriz Callou Sampaio; BACELLAR, Fabiane Silva; OLIVEIRA, Felipe Leite Queiróz de; LOPES, Sandra Regina Prado; LIMA, André Bacellar Costa; TORRES, Diego José Lira; LEITE, Liz Marjorie Batista de Freitas. Hiperpigmentação Cutânea Difusa Induzida por Polimixina B: Um Relato de Caso e Revisão de Literatura. **Id on Line Rev. Psic.**, Maio/2022, vol.16, n.60, p. 794-808, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 19/03/2022;

Aceito 11/05/2022;

Publicado em: 30/05/2022.