



CASO CLÍNICO

Pioderma gangrenoso associado ao uso de cocaína/levamisol – Série de três casos e revisão da literatura ☆,☆☆

Manuel Martínez-Gómez *, Joan Andrés Ramírez-Ospina ,
Juan David Ruiz-Restrepo e Margarita María Velásquez-Lopera

Serviço de Dermatologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidad de Antioquia e Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colômbia

Recebido em 15 de junho de 2020; aceito em 25 de junho de 2020
Disponível na Internet em 2 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Cocaína;
Levamisol;
Pioderma gangrenoso

Resumo O pioderma gangrenoso decorrente do uso de cocaína/levamisol é uma condição rara associada ao consumo dessas substâncias. Na Colômbia, o uso de cocaína é frequente; a droga apresenta contaminação por levamisol, um anti-helmíntico que aumenta os efeitos psicotrópicos e potencializa seus efeitos colaterais. Apresentamos três casos clínicos de pacientes com lesões ulceradas com diagnóstico de pioderma gangrenoso secundário ao uso de cocaína contaminada com levamisol – o que chamou a atenção da equipe de saúde para investigar o uso abusivo de substâncias como desencadeador de pioderma gangrenoso e também evidenciar que a interrupção do consumo foi a base do manejo.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Em 2016, 17 milhões de pessoas consumiram cocaína, de acordo com o relatório das Nações Unidas. Na Colômbia, estima-se que a substância seja a segunda droga mais consumida, e esse problema é acrescido da contaminação com levamisol, que aumenta a ação psicotrópica e os efeitos colaterais. O levamisol foi suspenso para uso médico em 1999 devido a relatos de agranulocitose, por isso hoje só está disponível como anti-helmíntico veterinário. Acredita-se que a maior parte da cocaína esteja contaminada por esse composto. Tem sido descrito que a cocaína/levamisol produz vasculites e vasculopatias graves; entretanto, o desenvolvi-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.06.014>

☆ Como citar este artigo: Martínez-Gómez M, Ramírez-Ospina JA, Ruiz-Restrepo JD, Velásquez-Lopera MM. Pioderma gangrenoso associado ao uso de cocaína/levamisol. Série de três casos e revisão da literatura. An Bras Dermatol. 2021;96:188–95.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitario de la Fundación San Vicente, Medellín, Colômbia.

* Autor para correspondência.

E-mail: manu0607@hotmail.com (M. Martínez-Gómez).



Figura 1 (A e B), Úlcera profunda com bordas irregulares e bem definidas, perfurante, eritema perilesional leve, fundo limpo, granular, sem exsudação, no glúteo esquerdo.

mento de pioderma gangrenoso (PG) é menos conhecido. A seguir, são apresentados três casos de PG associados ao uso de cocaína/levamisol, uma doença que deve alertar a equipe médica para investigar o uso abusivo de substâncias psicoativas como parte da abordagem integral desses pacientes.

Relatos dos casos

Paciente 1

Sexo masculino, 19 anos de idade, veio à consulta devido à ocorrência de lesão papular eritematosa no glúteo esquerdo há cinco dias, que posteriormente tornou-se ulcerada, extremamente dolorida, com exsudação seropurulenta, além de nódulos subcutâneos nas palmas das mãos, plantas dos pés, cotovelos e tendão de Aquiles (fig. 1), febre, artralgia e mialgia generalizada. O paciente tinha histórico médico de espondiloartrite, úlceras orais e consumo de cocaína havia dois anos, com o último uso da droga ilícita no mês anterior. Ao exame físico, observamos úlcera profunda com bordas irregulares bem definidas, sem eritema ou sinais inflamatórios na borda, fundo limpo, aspecto granular, sem exsudato. Foi realizada biópsia de pele, com diagnóstico clínico-patológico de PG e vasculite decorrentes do uso de cocaína com levamisol; as culturas foram negativas. O tratamento foi iniciado com 60 mg de prednisolona e 500 mg de sulfasalazina a cada 12 horas, além de manejo médico da dependência química por meio de toxicologia e psiquiatria, com melhora.

Paciente 2

Sexo masculino, 30 anos de idade, veio à consulta devido ao aparecimento de lesão eritematosa nodular e dolorosa que posteriormente tornou-se ulcerada, com início havia um ano, localizada inicialmente no membro inferior direito e a seguir apresentando comprometimento dos membros supe-

riores, orelhas, pênis e tronco (fig. 2). Algumas das lesões persistiram e outras apresentaram cicatrização espontânea. Dez dias antes da internação hospitalar, as lesões aumentaram em número e tamanho. O paciente tinha histórico médico de tuberculose pulmonar tratada, uso de tetra-hidrocanabinol e cocaína por cinco anos, com o último uso 10 dias antes. Ao exame físico, apresentava múltiplos nódulos eritematosos e úlceras com bordas violáceo-acastanhadas definidas, levemente elevadas e erodadas, enquanto outras apresentavam bordas mais difusas, centro de aspecto cribiforme com pontos de sangramento e outras regiões com cicatrizes hipopigmentadas, localizadas predominantemente nos membros inferiores, com algumas nos membros superiores. Uma biópsia de pele foi realizada, com diagnóstico clínico-patológico de vasculite e PG causado por consumo de cocaína e levamisol; as culturas foram negativas (fig. 3). O manejo da imunossupressão não foi estabelecido; o uso de cocaína foi suspenso, o que impediu o aparecimento de novas lesões, e o tratamento da dependência química por meio de toxicologia e psiquiatria continuou, com melhora.

Paciente 3

Sexo masculino, 23 anos de idade, veio à consulta devido ao aparecimento de mácula violácea, que posteriormente apresentou ulceração, no tornozelo direito e joelho ipsilateral, com quatro meses de evolução e extremamente dolorosa, associada à astenia, adinamia e mialgia (fig. 4). Em seguida, houve aparecimento de lesões semelhantes no membro inferior contralateral, em ambas as mãos (dorso) e nas orelhas; algumas lesões cicatrizaram espontaneamente. Além disso, o paciente apresentou poliartralgia inflamatória com comprometimento dos ombros, cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos. Havia histórico médico de alcoolismo, uso de tetra-hidrocanabinol e cocaína – último uso havia duas semanas. O exame físico mostrou múltiplas úlceras superficiais, com bordas bem definidas, circulares, elevadas, discretamente violáceas nos membros inferiores, com



Figura 2 (A e C), Nódulos eritematosos ulcerados, com bordas castanho-violáceas bem definidas, um pouco elevadas, cribiformes no joelho, nas pernas e no punho. (B) Pápula violácea com vesiculação central na região dorsal posterior.

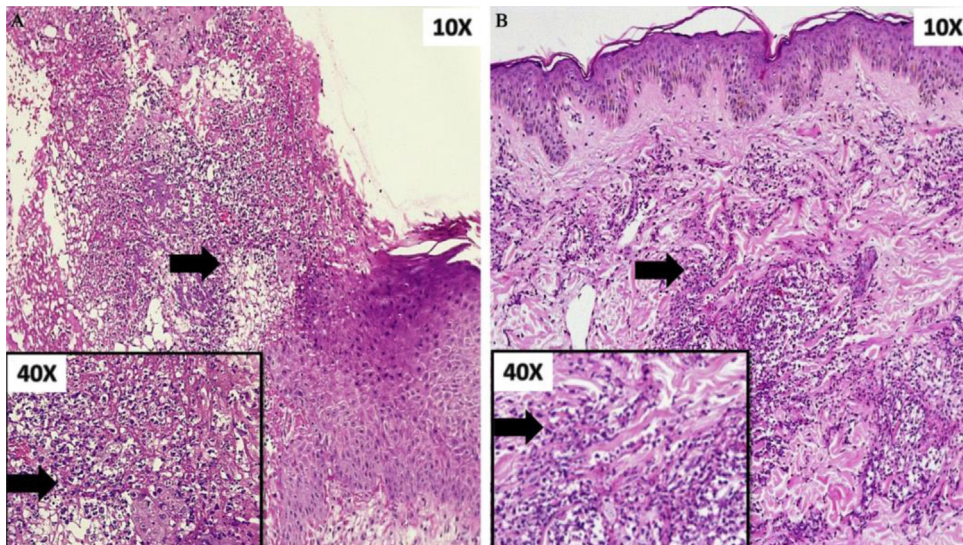


Figura 3 (A), Úlcera com infiltrado neutrofílico abundante na derme papilar e reticular. Detalhe em maior aumento: detalhe do componente celular (seta). (B), Infiltrado inflamatório perivascular denso de neutrófilos. Detalhe em maior aumento: detalhe do componente celular (seta).

tamanhos variáveis entre 0,5 e 3 cm de diâmetro. Foram realizados estudos adicionais, com diagnóstico de vasculite, PG e síndrome nefrótica com urgência dialítica decorrentes do uso de cocaína e levamisol; as culturas foram negativas. Foram iniciados pulsos de metilprednisolona de 500 mg por três dias, 500 mg de ciclofosfamida ambulatorial por mês e 50 mg de prednisolona oral. O manejo da dependência química por meio da toxicologia e psiquiatria continuou, com melhora.

Os resultados dos exames laboratoriais dos três pacientes são apresentados na [figura 5](#).

Discussão

O PG associado à cocaína/levamisol foi descrito recentemente. Foram identificados 23 casos publicados na literatura de língua inglesa,¹⁻¹¹ ([tabela 1](#)), nenhum deles na Colômbia.

Diferentemente da forma clássica, o PG associado ao consumo de cocaína é acompanhado de vasculopatia e vasculite cutânea ou sistêmica. Os anticorpos, principalmente anticorpos contra o citoplasma de neutrófilos (ANCAS), e o anticoagulante lúpico positivo são exacerbados com o uso de cocaína, melhoram com a abstinência e têm rápida resposta aos imunossupressores. O uso de cocaína/levamisol desencadeia uma cascata de eventos imunológicos que levam à morte de neutrófilos, com a formação de redes extracelulares e a exposição a antígenos.

Nesta série de casos, além do comprometimento cutâneo, um deles apresentou insuficiência renal que exigiu diálise. O Caso 2, embora sem comprometimento de outros órgãos, apresentou inflamação sistêmica, diminuição do complemento e presença de autoanticorpos. É possível que fatores de suscetibilidade individual, somados a alguns outros como tempo, e frequência de uso e grau de

Tabela 1 Casos de pioderma gangrenoso associado ao uso de cocaína ou cocaína / levamisol relatados na literatura

Nº	Autores	Idade e sexo	Tempo de consumo	Tempo até o início de PG	Localização	Reexposição ^a	Vasculite	Sintomas sistêmicos	Autoanticorpos	Tratamento	Níveis de cocaína
1	Friedman et al. (2004) ¹	27 F	NR	NR	Face, pernas, braços e dorso. Destruição do septo, sinusite etmoidal e maxilar	Sim	Não	Não	ANAs + 1:640, p-ANCA + contra PR3	NR	Sim
2	E. Roche et al. (2008) ²	30 M	2 anos	3 meses	Inicialmente dorso, depois tronco e membros	Sim	Não	Não	Não	Ciclosporina, metotrexato, tacrolimus tópico e infliximabe após interrupção do consumo de cocaína	Sim
3	E. Roche et al. (2008) ²	37 M	10 anos	4 meses	Dorso, terço superior dos braços e músculo bucinador	Sim	Sim	Não	Não	Infliximabe, tacrolimus tópico, associado a abstinência de cocaína	Não
4	Camilla Bezerra da Cruz Maia et al. (2012) ³	27 F	10 anos	5 anos	Hemiface esquerda e membros inferiores. Destruição do palato duro e septo nasal	Sim	Não	Não	Não	Azatioprina e prednisona demonstraram resultados satisfatórios, com cicatrização parcial da face	Não
5	D. Jimenez-Gallo et al. (2013) ⁴	54 F	5 anos	2 meses	Ambas as pernas. Nariz em sela, deformidade nasal associada a fístula oronasal	Sim	Não	Púrpura retiforme e envolvimento pulmonar	p-ANCA + 1:80 para elastase e ANAs 1:40	Bolus de ciclofosfamida	Sim

Tabela 1 (Continuação)

Nº	Autores	Idade e sexo	Tempo de consumo	Tempo até o início de PG	Localização	Reexposição ^a	Vasculite	Sintomas sistêmicos	Autoanticorpos	Tratamento	Níveis de cocaína
6	Phillip J. Keith et al. (2014) ⁵	51 F	NR	2 meses	Face, abdômen, dorso, coxa e púbis	Sim	Não	Não	P-ANCA + > 1:640, ANAs +, AL +, ACL +	Prednisona e abstinência de cocaína	Não
7	Haneol S. Jeong et al. (2015) ⁶	n = 8; idade e sexo NR	NR	1 a 4 semanas (mediana: 1 semana)	Membros inferiores (n = 8), membros superiores (n = 6), tronco (n = 3), face (n = 3)	Sim	n = 5	Púrpura retiforme (n = 3). Artralgia (n = 1)	ACL + (n = 5), AL + (n = 3), B2GP + (n = 4) p-ANCA + (n = 7), anti-PR3 + (n = 4) e anti-MPO + (n = 7), ANAs + (n = 3) e FR + (n = 1)	Prednisona foi administrada em 6 de 8 pacientes. Tratamento cuidadoso das feridas e prevenção do uso de cocaína em todos os pacientes com melhora	Sim
8	Carola Baliu-Piqué et al. (2016) ⁹	40 F	NR	2 semanas	Mamas, quadris, extremidades superiores e inferiores	Sim	Não	Não	Não	Bolus de metil-prednisolona, ciclosporina, infliximabe e ácido micofenólico	Sim
9	Ricardo Ruiz-Villaverde et al. (2016) ⁷	38 M	NR	NR	Axilas, tórax, púbis e região lombar	Sim	Não	Não	Não	Prednisona	Sim
10	Rahul Sehgal et al. (2017) ⁸	53 F	NR	6 meses	Região dorsal superior, ulceração das vias nasais bilaterais e perfuração do septo nasal	Sim	Não	Pneumonite multifocal do lado direito e linfadenopatia reacional discreta.	Não	Triancinolona intra-lesional, tratamento de feridas locais, prednisona, dapsona, tacrolimus tópico, ciclosporina e descontinuação da cocaína, resultando em melhora gradual	Sim

Tabela 1 (Continuação)

Nº	Autores	Idade e sexo	Tempo de consumo	Tempo até o início de PG	Localização	Reexposição ^a	Vasculite	Sintomas sistêmicos	Autoanticorpos	Tratamento	Níveis de cocaína
11	Ester Moreno-Artero et al. (2018) ¹⁰	37 M	NR	4 anos	Músculo bucinador e glúteo direito	Sim	Não	Não	c-ANCA + contra PR3 e AL +	NR	Sim
12	Ester Moreno-Artero et al. (2018) ¹⁰	34 F	NR	20 dias	Ambas as mãos e região lombar e membros inferiores	Sim	Não	Não	p-ANCA + contra elastase	NR	Sim
13	Ester Moreno-Artero et al. (2018) ¹⁰	43 M	3 anos	6 meses	Face, tronco e membros inferiores	Sim	Não	Não	ANCA + contra elastase	NR	Sim
14	Andrea Estébaneza et al. (2020) ¹¹	40 F	NR	6 meses	Região dorsal, queixo e área retroauricular. Destruição do septo nasal e da parede lateral do seio maxilar	Sim	Não	Abscesso peri-renal posterior esquerdo e para-renal estéril	Não	Corticosteroides e cessação do uso de cocaína por meio de um programa antidrogas, as lesões cutâneas e o abscesso renal foram resolvidos	Não
15	Andrea Estébaneza et al. (2020) ¹¹	51 M	NR	NR	Lesão do tendão de Aquiles direito	Sim	Sim	Não	Não	Prednisona e o consumo de cocaína foi temporariamente interrompido	Sim
16	Andrea Estébaneza et al. (2020) ¹¹	54 M	NR	2 semanas	Região dorsal	Sim	Não	Não	ANAs + (titulação 1/320)	Corticosteroide	Sim

ACL, anticorpo anticardiolipina; AL, anticoagulante lúpico; ANA, anticorpo antinuclear; anti-MPO, antimieloperoxidase; B2GP, beta-2 glicoproteína; c-ANCA, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos citoplasmáticos; F, sexo feminino; FR, fator reumatoide; M, sexo masculino; NR, não registrado; p-ANCA, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares; PR3, anticorpo antiproteinase-3.

^a Recorrência com repetição do uso de cocaína.



Figura 4 (A e B), Úlceras superficiais, de formato arredondado, bem definidas, bordas elevadas e de coloração violácea em ambas as pernas.

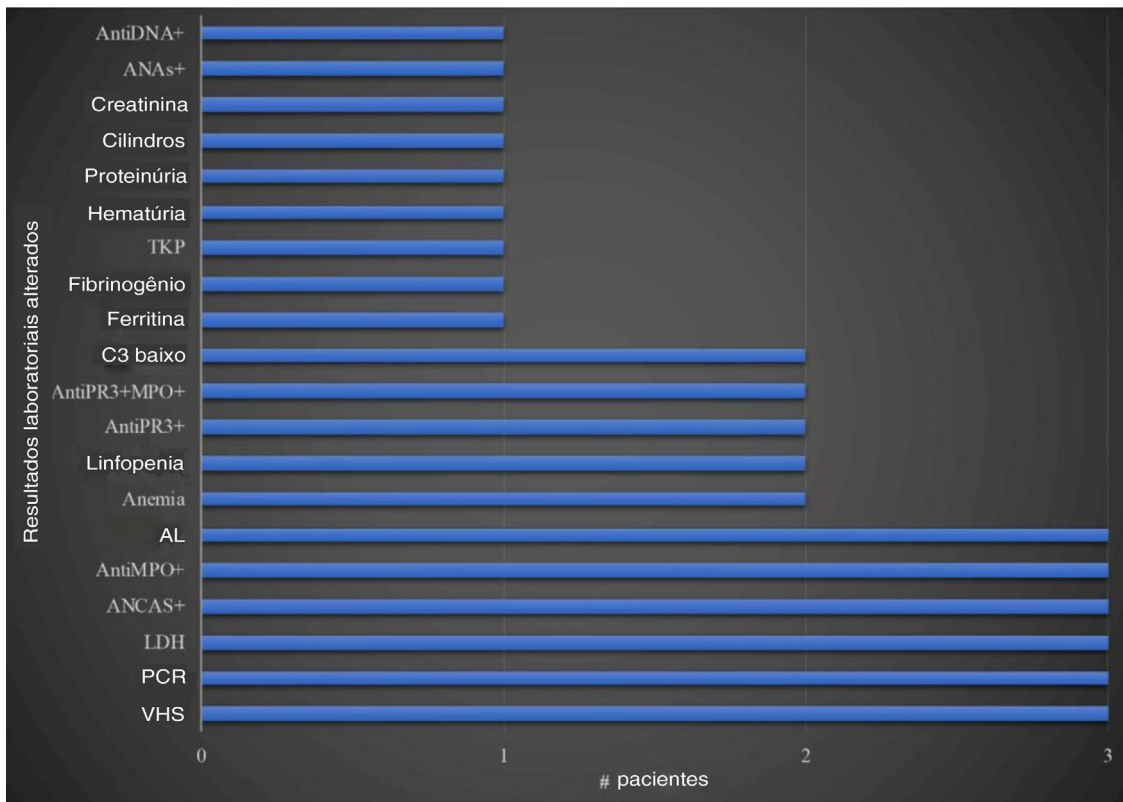


Figura 5 Resultados de exames laboratoriais dos três pacientes com pioderma gangrenoso relacionado ao consumo de cocaína. Eixo X, número do paciente; eixo Y, dados paraclínicos alterados.

AL, anticoagulante lúpico; ANAs, anticorpos antinucleares; ANCAS, anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos; anti-MPO, antimieloperoxidase; anti-PR3, antiproteinase 3; LDH, desidrogenase láctica; PCR, proteína C-reativa; TKP, proteína quinase total; VHS, velocidade de hemossedimentação.

contaminação da cocaína, possam estar envolvidos no tipo de manifestação clínica e sua gravidade. O uso da cocaína constitui um problema pelas lesões cutâneas e sistêmicas e possíveis consequências, como insuficiência renal crônica e até morte.

Em conclusão, foram apresentados três casos de PG associado ao uso de cocaína/levamisol, todos com comprometimento cutâneo e um com insuficiência renal aguda. A suspensão do uso de cocaína é a pedra angular do tratamento; portanto, esses pacientes necessitam de tratamento multidisciplinar que inclui especialistas em reabilitação de dependência química. Esses casos coincidem com os descritos na literatura, por isso se presume que a cocaína utilizada esteja contaminada com levamisol, como a maior parte da droga comercializada atualmente. O dermatologista deve estar atento a esses tipos de reações associadas aos psicofármacos e, além disso, é importante informar a comunidade sobre os riscos adicionais relacionados ao uso da cocaína.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Manuel Antonio Martínez-Gómez: Concepção e planejamento do estudo; preparação e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura.

Joan Andrés Ramirez Ospina: Concepção e planejamento do estudo; preparação e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura.

Juan David Ruiz-Restrepo: Aprovação da versão final do manuscrito; Participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Margarita María Velásquez Lopera: Aprovação da versão final do manuscrito; Participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Friedman DR, Wolfsthal SD. Cocaine-induced pseudovasculitis. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(5):671–3.
2. Roche E, Martínez-Menchón T, Sánchez-Carazo JL, Oliver V, De Miquel VA. Two cases of eruptive pyoderma gangrenosum associated with cocaine use. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:727–30.
3. da Cruz Maia CB, Felix F, Paes V, de Azevedo JA, Grangeiro ERN, Riccio JLN, et al. Nasal septum perforation in patient with pyoderma gangrenosum. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16:278–81.
4. Jiménez-Gallo D, Albarrán-Planelles C, Linares-Barrios M, Rodríguez-Hernández C, Martínez-Rodríguez A, García-Moreno E, et al. Pyoderma gangrenosum and Wegener granulomatosis-like syndrome induced by cocaine. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:878–82.
5. Keith PJ, Joyce JC, Wilson BD. Pyoderma gangrenosum: A possible cutaneous complication of levamisole-tainted cocaine abuse. *Int J Dermatol.* 2014;54:1075–7.
6. Jeong HS, Layher H, Cao L, Vandergriff T, Dominguez AR. Pyoderma gangrenosum (PG) associated with levamisole-adulterated cocaine: Clinical, serologic, and histopathologic findings in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol.* 2015;74:892–8.
7. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D. Multiple Pyoderma Gangrenosum Ulcers Associated with Cocaine Abuse. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2016;16:e527–8.
8. Sehgal R, Resnick JM, Al-Hilli A, Mehta N, Conway T, Stratman EJ. Nasal septal and mucosal disease associated with pyoderma gangrenosum in a cocaine user. *JAAD Case Reports.* 2017;3:284–7.
9. Baliu-Piqué C, Mascaró JM. Multifocal and refractory pyoderma gangrenosum: Possible role of cocaine abuse. *Australas J Dermatol.* 2016;58:e83–6.
10. Moreno-Artero E, Querol-Cisneros E, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velásques A, Idoate MA, Gil-Sánchez MP, et al. Cocaine-induced pyoderma gangrenosum-like lesions. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16:763–8.
11. Estébanez A, Silva E, Abdilla N. Letter to the Editor Ulcerative pyoderma gangrenosum associated. *Med Clin.* 2020;154:373–7.