

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

Adriana Ferreira Levy
Marcela de Rezende e Karnikowski
Luís Carlos Elejalde Campos

UNITERMOS

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON; TERAPIA INTENSIVA.

KEYWORDS

STEVENS-JOHNSON SYNDROME; INTENSIVE CARE.

SUMÁRIO

A Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica são reações mucocutâneas graves, com alto potencial para morbidade e mortalidade, frequentemente relacionadas à administração de fármacos. Portanto, o rápido reconhecimento destas patologias é de extrema importância, de modo a intervir o mais precocemente possível através de cuidados de terapia intensiva.

SUMMARY

The Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis are severe mucocutaneous reactions, with high potential for morbidity and mortality, often related to drug administration. Therefore, early recognition of these conditions is of utmost importance in order to intervene as early as possible through intensive care treatment.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são patologias mucocutâneas graves, com potencial elevado para morbidade e mortalidade. Clinicamente, se apresentam por necrose epidérmica generalizada e envolvimento de mucosas (oral, ocular, genital) secundário à apoptose dos queratinócitos. Com a evolução do quadro, adquire aspecto descamativo epidérmico extenso, assemelhando-se ao quadro clínico de um grande queimado. A grande maioria dos casos está relacionada à reação adversa a medicamentos, porém, algumas infecções podem estar implicadas no seu desencadeamento. Segundo a classificação proposta por *Bastuji-Garin et al*,

a SSJ e a NET representam espectros de uma mesma doença, e são classificados de acordo com a extensão do destacamento epidérmico. A variação da perda epidérmica pode ser mínima ou intensa, podendo necessitar de internação do paciente em unidade de terapia intensiva para seu tratamento e suporte de vida adequados.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, dados de prevalência sobre SSJ e NET são escassos, contudo, estima-se uma incidência em torno de 1,2 – 7 casos/milhão de habitantes e 0,4 – 1,2 casos/milhão de habitantes por ano, respectivamente.¹ Podem ocorrer em todas as faixas etárias, com o pico de incidência ocorrendo na segunda década de vida.⁶ Acometem ambos os sexos, sendo a SSJ mais predominante no sexo masculino e a NET mais frequente no sexo feminino.⁵ A incidência de ambas as patologias aumenta com a idade e em determinados grupos de risco, tais como: indivíduos com comorbidades múltiplas em uso de vários medicamentos para tratá-las; doenças autoimunes (ex: LES – reflexo da elevada prescrição de medicamentos nesses pacientes); imunodeprimidos (ex: SIDA – risco 1000 vezes superior à população geral); doentes com tumores cerebrais tratados com radioterapia e anticonvulsivantes, entre outros.

ETIOLOGIA

Apesar de diversos fatores precipitantes (fármacos, infecções virais e neoplasias) estarem envolvidos em ambas as patologias, as drogas são as que apresentam maior associação. A grande maioria dos casos da SSJ é desencadeada por drogas, com estimativas variando entre 50% e 80%, enquanto a proporção de casos de NET desencadeados por medicamentos é maior, em torno de 80%. Fármacos mais comumente envolvidos são representados pelos AINES (ibuprofeno e naproxeno), seguidos pelas sulfonamidas, alopurinol, anticonvulsivantes (hidantoína e barbitúricos), penicilinas, tetraciclina e doxiciclina. O risco de desenvolver SSJ e NET é maior quanto mais recente for a administração do fármaco, diminuindo o risco após 8 semanas do início de seu uso.⁵ Outras causas implicadas são as infecções virais (herpes simples vírus, influenza, Epstein Bar vírus, hepatites virais, varíola, enterovirose) e bacterianas (*M. pneumoniae*, estreptococo beta hemolítico do grupo A), neoplasias, vacinas (tétano, varíola, sarampo, poliomielite, gripe), radioterapia e doença enxerto versus hospedeiro. Apesar das etiologias citadas acima, em até 25% a 50% dos casos, a etiologia é considerada idiopática.

PATOGÊNESE

O mecanismo exato pelo qual ocorre o desenvolvimento da SSJ e da NET ainda não se encontra bem definido. Alguns autores sugerem que a patogênese básica seja representada por uma reação de hipersensibilidade tardia a fármacos, como consequência de um metabolismo alterado das drogas em decorrência de uma deficiência enzimática, predominando em indivíduos com maior predisposição genética.

CLASSIFICAÇÃO

Segundo a classificação proposta por *Bastuji-Garin e Roujeau*,⁷ em 1993, a SSJ e NET representam espectros opostos de uma mesma doença, e são classificados de acordo com a extensão do destacamento epidérmico:

- **Síndrome de Stevens-Johnson:** erosões mucosas, máculas purpúricas disseminadas e destacamento da epiderme abaixo de 10%;
- **Sobreposição ou transição SSJ-NET:** destacamento epidérmico entre 10% e 30% da superfície corporal;
- **Necrólise Epidérmica Tóxica:** máculas purpúricas disseminadas e destacamento epidérmico acima de 30% ou necrólise disseminada (> 10% de destacamento) sem qualquer das lesões descritas acima.

Tabela 1. Classificação do espectro SSJ/NET segundo o grau de comprometimento (Adaptado Artigo: Reação de hipersensibilidade cutânea a medicamento - Parte III).

CLASSIFICAÇÃO	SSJ	SSJ/NET	NET
Descolamento da área corpórea (%)	< 10%	10 – 30%	>30%
Comprometimento de mucosas	Sim	Sim	Sim
Gravidade	Moderada	Moderada a Grave	Grave
Relação com medicamentos	Frequente	Frequente	Alta

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, ambas as patologias são precedidas de uma fase prodrômica caracterizada por sintomas das vias aéreas superiores associados à febre, mal-estar, mialgias, artralguas e cefaléia, com intensidade e duração variáveis, persistindo por não mais que 1 semana.

Síndrome de Stevens-Johnson

É representada por erosões mucosas, máculas purpúricas cutâneas disseminadas, confluentes, com sinal de Nikolsky positivo (descolamento da epiderme por compressão digital nas proximidades das bolhas presentes nas áreas envolvidas) e destacamento epidérmico limitado a menos de 10% da superfície corporal, podendo ser precedida por erupção maculopapulosa discreta. As lesões em “alvos atípicos” são características e podem ser encontradas sobre o dorso das mãos, plantas dos pés, orelhas e períneo,

estando a face e o tronco amplamente envolvidos. O acometimento mucoso ocorre em cerca de 90% dos casos, em geral, em duas superfícies mucosas distintas, podendo preceder ou suceder o envolvimento cutâneo.³ Normalmente, surgem erosões e formações pseudomembranosas nos olhos, boca, genitais, faringe e vias aéreas superiores.⁷ A área mais comumente acometida é a mucosa oral, surgindo bolhas hemorrágicas ou purulentas que, rompendo-se, deixam áreas erosivas recobertas por crostas vermelho-escuras. Lesões oculares (úlceras de córnea, uveíte anterior, panoftalmite) podem estar presentes em 39% a 61% dos casos,⁸ necessitando de uma avaliação oftalmológica minuciosa, pois podem resultar em sequelas graves e até cegueira. O acometimento da região genital é caracterizado por dor, eritema e erosões acompanhadas de sangramentos. Erosões em região anal também podem ser observadas. Cerca de 10% a 30% dos casos ocorrem com lesões no trato gastrointestinal e respiratório. Pode haver comprometimento pulmonar, manifestando-se com traqueobronquite até fibrose pulmonar. Esta síndrome apresenta um curso prolongado, de 4-6 semanas, com significativa morbidade e mortalidade de até 30%.⁶

Necrólise Epidérmica Tóxica

Também conhecida como síndrome de Lyell, é caracterizada por extenso destacamento epidérmico secundário à necrose, acometendo mais de 30% da superfície corporal. Ocorre erupção eritematosa simétrica em face e na parte superior do tronco, com extensão craniocaudal, provocando sintomas de queimação ou dolorimento da pele. Lesões cutâneas individuais são encontradas nas formas de máculas eritematosas, de contornos mal definidos, com centro purpúreo.¹⁰ O estabelecimento completo da extensão do quadro cutâneo pode ocorrer em questão de horas a 1 semana. O ápice do processo é constituído pela denudação da epiderme necrótica, a qual é destacada em lamelas ou retalhos, dentro das áreas acometidas pelo eritema de base.¹⁰ A epiderme é elevada pelo conteúdo seroso de bolhas flácidas, as quais confluem e provocam seu rompimento e descolamento, dando ao paciente o aspecto de grande queimado, o que contribui para o desequilíbrio hidroeletrólítico e acentuada perda proteica. Cerca de 85% a 95% dos pacientes têm comprometimento de mucosas, sendo comum o acometimento da orofaringe, olhos, genitália e ânus, podendo ocorrer formação de crostas labiais, salivação, dificuldade de alimentação, fotofobia, micção e evacuação dolorosas e graves sequelas oculares. Febre alta e hipotermia podem ocorrer por desequilíbrio termorregulatório. Comprometimento sistêmico pode ocorrer e determina, no trato gastrointestinal, erosões esofágicas e/ou constrição esofágica, elevações das transaminases em 50% dos casos (hepatite em 1%), colite pseudomembranosa e pancreatite. No trato respiratório podem ocorrer erosões

traqueobrônquicas e edema intersticial pulmonar secundário ou não à correção da hipovolemia. São observados em até 90%, anemia e linfopenia.² Trombocitopenia é encontrada em 15% dos casos; neutropenia em 30% dos pacientes e, quando presente, indica pior prognóstico.²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico, baseado em uma anamnese completa e minuciosa, corroborada por uma história recente de administração de fármacos em associação ao exame físico. A confirmação do diagnóstico é feita pela biópsia da lesão cutânea: lesões em estágio inicial demonstram queratinócitos necrosados distribuídos pela epiderme, enquanto lesões de estágios tardios revelam necrose epidérmica total e confluyente, culminando na formação de bolhas subepidérmicas, não se observando alterações importantes na derme subjacente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnósticos diferenciais que podem ser considerados são: eritema multiforme, pustulose exantemática aguda generalizada, síndrome da pele escaldada estafilocócica, pênfigo paraneoplásico, doença de enxerto versus hospedeiro aguda, queimaduras e doença de Kawasaki.

CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Bastuji-Garin e col. desenvolveram um SCORE de severidade denominado SCORTEN para avaliação do risco de morte a partir de fatores preditores do prognóstico nos pacientes com SSJ e NET, conforme apresentado a seguir, nas tabelas 1 e 2.^{4,5}

Tabela 2 - Critérios de gravidade para SSJ e NET

Variáveis Clínicas	SCORTEN
Idade > 40 anos	1
Acometimento cutâneo > 10%	1
Neoplasia	1
FC > 120bpm	1
Uréia > 28 mg/dL	1
Glicose > 252mg/dL	1
Bicarbonato < 20mg/dL	1

Tabela 3 - Risco de morte segundo SCORTEN

SCORTEN	Risco de Morte
0 A 1	3%
2	12%
3	35%
4	58%
5 A 7	90%

TRATAMENTO

O reconhecimento precoce de reação cutânea grave e a retirada imediata da droga é a ação terapêutica mais importante no paciente com SSJ e NET. Outros cuidados incluem medidas de suporte e cuidados de medicina intensiva, como descritos no quadro abaixo.

Quadro 1 - Manejo dos pacientes com SSJ ou NET.

Retirar todas as drogas não essenciais à vida.
Admitir o paciente em Unidade de Terapia Intensiva ou Unidade de Queimados.
Manter o paciente em isolamento e em ambiente aquecido (30°C a 32°C).
Manipular o doente em condições estéreis e evitar trauma cutâneo.
Obter acesso venoso periférico para administração de soluções macromoleculares.
Avaliar estado geral: peso, frequência respiratória, débito urinário, hidratação.
Calcular a extensão do descolamento epidérmico (“regra dos nove”)
Uso de fluidos e suporte calórico nas 24 horas iniciais.
Biópsia cutânea.
Debridamento de tecido desvitalizado.
Aplicação de anti-sépticos líquidos: Nitrato de prata a 0,5% ou clorhexidina a 0,05%.
Cuidados oftalmológicos: aplicação de lubrificantes e antibióticos tópicos e esteróides.
Antibioticoterapia: caso se verifique cultura positiva da pele com seleção de uma única cepa (ex: <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i>) ou sinais de sepse.
Evitar corticosteroides após as primeiras 48 a 72 horas da instalação do quadro cutâneo e seu uso por períodos prolongados, pois aumentam o risco de sepse, o catabolismo proteico e retardam a reepitelização).
Administrar antiácidos orais e anticoagulação com heparina.
Manter o paciente calmo, esclarecendo a respeito da natureza da doença e administrar tranquilizantes, caso a função pulmonar permita.
Plasmaférese: tem mostrado ser uma intervenção segura e eficaz em alguns pacientes, contribuindo para a redução da mortalidade. ⁵
Imunoglobulinas: constituem o fármaco mais consensual para tratamento desses pacientes, pois atuam sobre o processo de apoptose dos queratinócitos, reduzindo a mortalidade em cerca de 12% dos casos, impedindo a progressão da necrose epidérmica e acelerando a reepitelização. ⁵

CONCLUSÃO

SSJ e NET constituem emergências dermatológicas e o seu reconhecimento é de extrema importância para que haja uma rápida intervenção clínica e seu encaminhamento para as unidades de terapia intensiva de grandes queimados, onde será realizado o manejo terapêutico adequado, a fim de evitar sequelas a longo prazo e prevenir a sua morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira FL, Silveira LK, Moraes TS, et al. Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson: atualização. Rev Bras Queimaduras. 2012;11(1):26-30.
2. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, et al. Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - Anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). An Bras Dermatol. 2004;79(4):471-88.
3. Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2006;18(3):292-7.
4. Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, et al. Reações de hipersensibilidade a medicamentos – Parte III. Rev Bra Alerg Imunopatol. 2009;32(5):178-83.

5. Oliveira A, Sanches M, Selores M. O espectro clínico síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *Acta Med Port.* 2011;24(S4):995-1002.
6. Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Toronto: Mosbly; 2003.
7. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
8. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years experience. *Drug Saf.* 2002;25:965-72.
9. Criado PR, Vasconcellos C, Criado RFJ, et al. O espectro do eritema multiforme (eritema multiforme minor e major) e o espectro da Síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell). *Rev Bras Clin Terap.* 2002;28(3):113-21.
10. Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:258-66.