

Intervenções terapêuticas para o tratamento sistêmico da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET): Uma revisão integrativa

Therapeutic interventions for the systemic treatment of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN): An integrative review

Intervenciones terapéuticas para el tratamiento sistémico del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrosis Epidérmica Tóxica (NET): Una revisión integradora

Recebido: 29/09/2023 | Revisado: 22/10/2023 | Aceitado: 26/10/2023 | Publicado: 28/10/2023

Sabryna Silveira Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9257-5981>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: sabryna.campos@souunit.com.br

Bruno Barreto Cintra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3835-1968>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: bbcindra@doctor.com

Renata Maria Visniewski Ximenes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7748-035X>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: renataximenes2001@gmail.com

Resumo

O presente artigo tem como objetivo avaliar por meio de uma revisão integrativa as possíveis intervenções terapêuticas utilizadas para o tratamento sistêmico da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), bem como da Necrólise Epidérmica tóxica, ora patologias que são raras e graves. Dentro desse aspecto, têm-se que o tratamento sistêmico é necessário, o qual inclui o uso de medicamentos como corticoides, imunoglobulinas e ciclosporina, possuindo o presente artigo o objetivo de abordar as características da SSJ e NET, as opções de tratamento sistêmico disponíveis, os benefícios e desafios de cada tratamento e as implicações para a saúde dos pacientes. O estudo expõe dados e evidências acerca dos tratamentos disponíveis na atualidade, avaliando o tempo de intervenção e sua respectiva eficácia. Assim, foram coletados artigos nas bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO, com os quais foram publicados no período de janeiro de 2012 a agosto de 2023, nos idiomas português, inglês e espanhol. Posteriormente, foi realizada análise criteriosa do material pré-selecionado, sob o ímpeto de reunir as informações mais completas e relevantes sobre a temática do artigo. Conclui-se nesta revisão que apesar da infinidade de possibilidades, o uso de inibidores biológicos do TNF-alfa e corticosteroides sistêmicos foram os que maior apresentaram eficácia.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; Tratamento sistêmico.

Abstract

The present article aims to evaluate by means of an integrative review the possible therapeutic interventions used for the systemic treatment of Stevens-Johnson Syndrome (SJS), such as toxic epidermal necrolysis, or pathologies that are rare and serious. Within this aspect, it is known that systemic treatment is necessary, or which includes the use of medications such as corticosteroids, immunoglobulins and cyclosporine, possibly presenting an article or objective of addressing the characteristics of SJS and TEN, as the systemic treatment options available, The benefits and challenges of each treatment and its implications for the health of two patients. The study presents data and evidence regarding the two treatments currently available, validating the time of intervention and its respective effectiveness. Thus, articles are collected in the databases PUBMED, LILACS and SCIELO, as the forums published in the period from January 2012 to August 2023, in portuguese, english and spanish languages. Subsequently, a careful analysis of the pre-selected material was carried out, with the aim of gathering the most complete and relevant information on the subject matter of the article. This review concludes that despite the infinite number of possibilities, the use of biological TNF-alpha inhibitors and systemic corticosteroids is the most effective.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Systemic treatment.

Resumen

Este artículo tiene como objetivo evaluar, a través de una revisión integradora, las posibles intervenciones terapéuticas utilizadas para el tratamiento sistémico del Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), así como de la Necrólisis Epidérmica

tóxica, patologías que son raras y graves. Dentro de este aspecto, es necesario el tratamiento sistémico, que incluye el uso de medicamentos como corticosteroides, inmunoglobulinas y ciclosporina, teniendo como objetivo este artículo abordar las características del SSJ y la NET, las opciones de tratamiento sistémico disponibles, los beneficios y desafíos de cada tratamiento y las implicaciones para la salud de los pacientes. El estudio expone datos y evidencia sobre los tratamientos actualmente disponibles, evaluando el tiempo de intervención y su respectiva efectividad. Así, se recopilaron artículos en las bases de datos PUBMED, LILACS y SCIELO, que fueron publicados entre enero de 2012 y agosto de 2023, en portugués, inglés y español. Posteriormente se realizó un cuidadoso análisis del material preseleccionado, con el objetivo de recopilar la información más completa y relevante sobre la temática del artículo. Se concluye en esta revisión que a pesar de la infinidad de posibilidades, el uso de inhibidores biológicos del TNF- α y corticoides sistémicos fueron los que resultaron más efectivos.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; Tratamiento sistémico.

1. Introdução

A pele é amplamente reconhecida como o maior órgão do corpo humano, constituída por duas camadas, cada uma desempenhando um papel crucial e distinto: a epiderme, a camada exterior da pele, e a derme, imediatamente abaixo dela, contendo fibras de colágeno que desempenham um papel vital no suporte das terminações nervosas e dos vasos sanguíneos (Santos & Sylwanowicz, 2017). Logo abaixo da pele, encontra-se o tecido subcutâneo, também chamado hipoderme, composto principalmente por tecido adiposo e tecido conjuntivo frouxo. Com isso, caracterizado esse importante órgão, têm-se que a função da pele é essencial, visto que constitui uma barreira protetora contra diversas ameaças externas, tais como traumas, produtos químicos e biológicos, entre outros (Martínez-Cabriales *et al.*, 2015).

A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) são classificadas como reações cutâneas graves causadas principalmente pelo uso de medicamentos, embora possam ter outras causas subjacentes (Coelho *et al.*, 2021). Em razão de tais condições serem marcadas por uma significativa taxa de morbidade e mortalidade, afetando tanto a pele como as membranas mucosas, seu diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso do tratamento e, portanto, o reconhecimento dos sintomas e sinais clínicos é crucial para realizar os cuidados intensivos médicos necessários.

O diagnóstico da síndrome de Stevens-Johnson é baseado em critérios clínicos, que incluem as lesões cutâneas e mucosas característicos da doença, bem como a presença de outros sintomas sistêmicos. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras doenças que apresentam sintomas semelhantes, como a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). As duas condições são consideradas como a mesma doença com diferentes espectros de gravidade. A SSJ é definida como descolamento de pele de menos de 10% da área de superfície corporal, enquanto a NET envolve descolamento de pele maior que 30%. A sobreposição de SSJ-NET é definida como descolamento de pele de 10 a 30% (Wong *et al.*, 2016).

A SSJ e NET são consideradas umas das poucas emergências dermatológicas, o reconhecimento precoce e juntamente com o manejo apropriado podem salvar vidas. Nesse contexto, o diagnóstico hábil e o tratamento adequado são fundamentais para a recuperação desses pacientes (Tomasini *et al.*, 2014). Além disso, a prevenção dessas condições deve ser considerada em pacientes com histórico de reações alérgicas a medicamentos, dessa forma, exames complementares, como biópsia de pele e mucosa, podem ser úteis para confirmar o diagnóstico e excluir outras doenças. A presença de eosinofilia e linfocitose pode ser encontrada em alguns casos, mas não é específica da síndrome de SSJ e NET (Wong *et al.*, 2016).

Na literatura, encontra-se que os medicamentos sejam a principal causa da SJS (50 a 80% dos casos) e da NET (cerca de 80%), embora essas doenças também possam ser desencadeadas por infecções. Os medicamentos mais comuns são as sulfonamidas e as penicilinas (26%), e o agente infeccioso mais frequentemente associado é o vírus herpes simplex (19,7%) (Bulisani *et al.*, 2006).

Ademais, possível ainda é verificar que, ao que cerne as doenças serem desencadeadas por medicamentos, têm-se mais de 100 (cem) medicamentos de várias classes associados à ocorrência destas. Com isso, foram desenvolvidos estudos multicêntricos de âmbito internacional, esses que incluíram países da Europa, assim como também Israel (Wong *et al.*, 2016).

Assim, com base nos arquivos RegisSCAR/EuroSCAR (European Severe Cutaneous Adverse Reactions), foi identificado o alopurinol como a causa mais comum de SJS e NET, especialmente quando prescrito em doses iguais ou superiores a 200 mg por dia. Ademais, o estudo ainda confeccionou uma tabela em que classifica medicamentos com maior, médio e baixo risco de ocorrência das doenças supramencionadas, a qual pode ser verificada no Quadro 1 abaixo:

Quadro 1 – Grau de risco de ocorrência de SSJ e NET relacionado a medicamentos.

GRAU DE RISCO	MEDICAMENTOS
Alto Risco	Alopurinol, carbamazepina, cotrimoxazol e outras sulfonamidas, sulfassalazina, lamotrigina, nevirapina, anti-inflamatórios não esteroides derivados de oxicam (por exemplo, meloxicam), fenobarbital, fenitoína.
Médio Risco	Cefalosporinas, macrolídeos, quinolonas, tetraciclinas, anti-inflamatórios não esteroides derivados de ácido acético (por exemplo, diclofenaco).
Baixo Risco	Beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores de canal de cálcio, diuréticos tiazídicos, antidiabéticos sulfonilureias, insulina, anti-inflamatórios não esteroides derivados de ácido propiônico (por exemplo, ibuprofeno).

Fonte: Thong *et al.* (2013).

O tratamento da SSJ e NET é baseado na identificação e suspensão do agente desencadeante, além de medidas de suporte. A terapia medicamentosa, incluindo corticosteroides e imunoglobulina endovenosa, é indicada em casos graves. O tratamento tópico, incluindo a aplicação de cremes, loções e pomadas, pode ajudar a prevenir a infecção e a aliviar os sintomas (Tomasini *et al.*, 2014).

A prevenção da SSJ e NET envolve a identificação dos pacientes com alto risco de desenvolver a doença e o uso cuidadoso de medicamentos conhecidos por causar a SSJ e NET. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais para prevenir complicações e melhorar o prognóstico das doenças (Wong *et al.*, 2016).

Ao que concerne a epidemiologia de ambas as patologias, têm-se que as estatísticas no Brasil são escassas, todavia, a literatura sugere que a SJS e a NET ocorram aproximadamente em 2 a 3 pessoas por milhão/ano na Europa e nos Estados Unidos (Ellender *et al.*, 2014). A incidência específica de SJS varia de 1,2 a 6 por milhão/ano, com letalidade em 5% dos casos, enquanto a NET afeta de 0,4 a 1,2 por milhão/ano, com mortalidade em 30% dos pacientes (Bulisani *et al.*, 2006). Ademais, importa salientar que as condições podem afetar pacientes de todas as idades e raças, todavia, a NET se demonstra mais comum em mulheres, enquanto a SJS ocorre mais na população masculina (Wong *et al.*, 2016). A incidência aumenta com a idade e em certos grupos de risco, sendo fatores predisponentes: a existência de múltiplas comorbidades, indivíduos em polifarmácia, fatores de susceptibilidade genética, imunossupressão, assim como também com o uso concomitante de radioterapia e anticonvulsivantes.

O objetivo do presente trabalho consiste em avaliar por meio de uma revisão integrativa as possíveis intervenções terapêuticas utilizadas para o tratamento sistêmico da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), bem como da Necrólise Epidérmica tóxica, ora patologias que são raras e graves. Dentro desse aspecto, têm-se que o tratamento sistêmico é necessário, o qual inclui o uso de medicamentos como corticoides, imunoglobulinas e ciclosporina, possuindo o presente artigo o objetivo de abordar as características da SSJ e NET, as opções de tratamento sistêmico disponíveis, os benefícios e desafios de cada tratamento e as implicações para a saúde dos pacientes.

2. Metodologia

Foi feita uma revisão integrativa de literatura acerca do tratamento sistêmico utilizado para o manejo da SSJ e NET, com o uso de artigos e estudos publicados no período de janeiro de 2012 a agosto de 2023, nos idiomas português, inglês e e

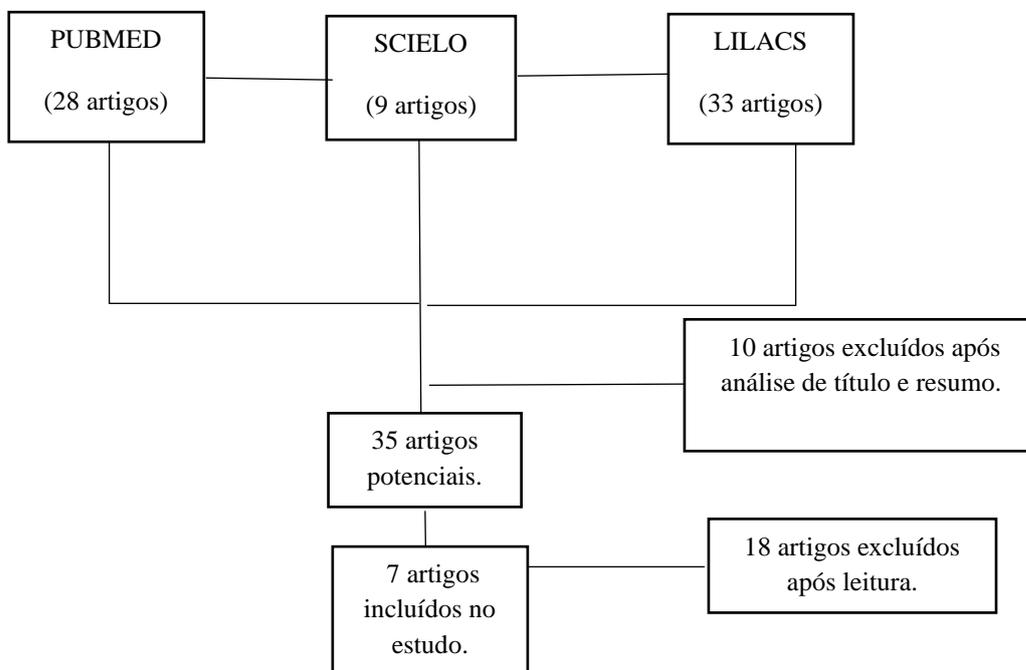
espanhol. Com o tema central e o objetivo definidos, determinaram-se os termos de interesse da pesquisa: “Síndrome de Stevens-Johnson”, “Necrólise Epidérmica tóxica” e “Tratamento Sistêmico”. Em Inglês, utilizou-se os termos “Stevens-Johnson Syndrome”, “Toxic Epidermal Necrolysis” e “Systemic Treatment”. Em espanhol, foi utilizado os termos “Síndrome de Stevens-Johnson”, “Necrolise Epidérmica tóxica” e “Tratamiento Sistémico”.

As fontes de dados utilizadas nesta pesquisa incluíram a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a National Library of Medicine (PubMed). Foram considerados para análise os estudos que se enquadravam nos seguintes tipos: estudos transversais, relatos de caso, estudos retrospectivos, observacionais, analíticos, descritivos ou quantitativos. Foi realizada a exclusão de trabalhos que não estavam disponíveis gratuitamente, eram incompletos, duplicados ou não estavam relacionados ao tema central da pesquisa.

Na busca realizada na base de dados LILACS, foram utilizados os descritores em português, inglês e espanhol mencionados anteriormente, com a inclusão dos anos de publicação de interesse. Para as consultas nas bases de dados PubMed e SciELO, foram utilizados os descritores em inglês, e os anos de publicação foram filtrados com as ferramentas disponíveis nas próprias bases de dados.

Nas pesquisas nas bases de dados, foram encontrados 70 artigos que possuíam relação com o tema proposto, sendo 33 artigos no LILACS, 28 no PubMed e 09 no SciELO. Nesses trabalhos selecionados, aplicando-se os critérios supracitados, restou-se 35 artigos potenciais para esta revisão. Após a leitura criteriosa desses estudos, 07 artigos foram incluídos neste trabalho, os quais obedeceram a todos os critérios de inclusão, como consta na Figura 1.

Figura 1 - Organograma da seleção dos artigos da revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Desse modo, alguns autores foram utilizado para a confecção do presente trabalho, entre esses: Emerick *et al.* (2013), Comparin *et al.* (2012), Jacobsen *et al.* (2021), e entre outros.

3. Resultados e Discussão

O Quadro 2 apresenta os artigos que foram selecionados e empregados, bem como seus objetivos e resultados correspondentes.

Quadro 2 – Artigos selecionados para inclusão do estudo.

Artigo	Objetivo do Estudo	Resultado
(Emerick <i>et al.</i> , 2013)	Analisar as características demográficas e clínicas dos clientes diagnosticados com Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), bem como identificar as ações dos profissionais de saúde para o manejo das Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital público do Distrito Federal.	Dos casos analisados, 9 foram diagnosticados com NET e 7 com SSJ; predominaram as mulheres (14) e a faixa etária de 21 aos 40 anos (10); 21 obtiveram cura. Os fármacos associados a RAM mais frequentes foram os antiepilépticos (10). Observou-se fragilidade nos registros clínicos nos prontuários e nas ações de monitoramento de RAM no serviço estudado.
(Comparin <i>et al.</i> , 2012)	Investigar os efeitos de tratamento com imunoglobulina endovenosa 2-3 mg/kg, divididos em 4 ou 5 dias e prednisona 20-50 mg/dia em três casos de Necrólise Epidérmica Tóxica culminados após uso de alopurinol, diclofenaco e poliquimioterapia para hanseníase concomitante com dipirona.	Identificou-se a interrupção no surgimento de novas lesões e a reepitelização foram extremamente rápidas, sem ocorrência de efeitos adversos.
(Jacobsen <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar os efeitos das terapias sistêmicas (medicamentos administrados por via oral, intramuscular ou intravenosa) para o tratamento da SSJ, NET e síndrome de sobreposição SSJ/NET.	O etanercepte, um inibidor do fator de necrose tumoral alfa, é um tratamento bastante eficaz para SSJ e NET.
(Zimmermann <i>et al.</i> , 2017)	Fornecer uma visão geral sobre possíveis tratamentos imunomoduladores para SSJ/NET e estimar seus efeitos na mortalidade em comparação com cuidados de suporte.	O estudo é a primeira grande revisão sobre SJS/TEN que inclui estudos observacionais para fornecer uma visão abrangente sobre Terapias Imunomoduladoras Sistêmicas (SITs) para esses pacientes. Entre as diferentes propostas, os glicocorticosteroides e a ciclosporina são as SITs mais promissoras no tratamento de SJS/TEN. No entanto, uma avaliação mais aprofundada é necessária, pois os dados atuais incluídos na meta-análise são limitados em quantidade e validade. Esforços multinacionais podem ser especialmente úteis nessa situação de doenças raras para desenvolver estudos prospectivos de alta qualidade.
(Chang <i>et al.</i> , 2022)	Fornecer uma revisão baseada em evidências dos tratamentos imunomoduladores sistêmicos.	Eficácia da ciclosporina e de agentes biológicos anti-TNF- α .
(Zhang <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores biológicos do TNF-alfa no tratamento da SSJ e NET.	Os inibidores do TNF-alfa foram utilizados como monoterapia, terapia de segunda linha ou terapia em combinação, resultando em 86,8% de resposta positiva dos pacientes.
(Houschyar <i>et al.</i> , 2021)	Realizar um protocolo de tratamento baseado em evidências.	O tratamento com ciclosporina se mostrou promissor, mas o tratamento com imunoglobulinas intravenosas não se demonstrou benéfico.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

No estudo descritivo transversal e retrospectivo, com abordagem quantitativa, realizado por (Emerick *et al.*, 2013), foram analisados 22 casos, dos quais 7 casos foram diagnosticados como SSJ, 9 como NET e em 6 casos não houve diferenciação entre SSJ ou NET. Ao que concerne as unidades em que os pacientes estavam hospitalizados, foram: Unidade de Queimados (13), Unidade Terapia Intensiva e de queimados (4), Unidade de Terapia Intensiva (2), Dermatologia (1), Unidade de Cirurgia Plástica (1), Pediatria (1).

O tempo de internação desses pacientes variou entre 2 a 47 dias, possuindo como média de 15 a 17 dias (\pm desvio padrão 12,29%). Acerca do sexo dos pacientes, notou-se predominância do sexo feminino e a faixa etária de 21 aos 40 anos.

Dentre os 22 casos analisados, em 21 foi possível identificar uso de fármaco associado ao desencadeamento da RAM. Dentre esses medicamentos, identificou-se a ação destes sobre o Sistema Nervoso (15), anti-infecciosos gerais para uso

sistêmico (4) e outros (3). Em relação à ação anátomo-terapêutica, os antiepilépticos (10), os antibióticos (3) e os analgésicos (1), usados isoladamente, foram os possíveis desencadeadores da RAM. Nos demais 7 casos, foi observado que houve associação de fármacos de diferentes classificações da Anatomic Therapeutic Clinical (ATC).

A partir desses dados, os autores (Emerick *et al.*, 2013) confeccionaram o Quadro 3 abaixo a fim de retratar, especificamente, quais os fármacos relacionados ao desencadeamento da SSJ e NET em casos tratados em um hospital público do Distrito Federal, no período de 2005 a 2012:

Quadro 3 - Fármacos relacionados ao desencadeamento da SSJ e NET em casos tratados em um hospital público do Distrito Federal, no período de 2005 a 2012, Brasília-DF, 2012.

Nível anatômico	Fármacos	Nº	Grupos	Cód. ATC
Sistema Nervoso (N)	Fenobarbital	4	Antiepiléptico	N03
	Fenitoína	3	Antiepiléptico	N03
	Carbamazepina	2	Antiepiléptico	N03
	Lamotrigina	1	Antiepiléptico	N03
	Dipirona	1	Analgésico	N02
Anti-infecciosos gerais de uso sistêmico (J)	Penicilina benzatina	1	Antibiótico	J01
	Amoxicilina	1	Antibiótico	J01
	Trimetoprima e sulfametoxazol, associados a Penicilina benzatina e Eritromicina	1	Antibiótico	J01
Sistema musculoesquelético (M)	Alopurinol	1	Antigotoso	M04
Associação de fármacos de diferentes classificações ATC	Dipirona associado ao Resfenol* (paracetamol/ maleato de clorfenamina/cloridrato de fenilefrina)**	1	Analgésico e antigripal	N02
	Rifampisina e Dapsona associado à Prednisona***	1	Antibiótico e corticosteroide	J04 e H02
	Fenitoína associado à Carbamazepina	1	Anticonvulsivante e Antiepiléptico	N03
	Fenobarbital associado à Metildopa	1	Antiepiléptico e Anti-hipertensivo	N03 e C02
	Enalapril associado à Dipirona	1	Anti-hipertensivo e analgésico	C09 e N02
	Fenoterol associado à Prednisona**	1	Broncodilatador e corticosteroide	H02 e R03
	Prontuário sem informação	1	-	-
Total		22		

Fonte: Emerick et al. (2013).

A partir da tabela, pode-se inferir que a maioria dos fármacos foi prescrita, sendo os antiepilépticos a principal classe farmacológica associada a RAM, seguida dos antibióticos.

De acordo com os prontuários, 9 pacientes sofreram lesões epidérmicas de 2º grau, os quais foram tratados s na UTQ e/ou na UTI, contudo, sem informações acerca das intervenções realizadas para prognóstico.

Dentre todos os casos relatados, apenas um paciente veio a óbito, sendo uma idosa com 70 anos de idade. Todos os demais casos tratados obtiveram desfechos favoráveis.

O relato realizado por (Comparin et al., 2012) obteve como objetivo realizar uma investigação acerca da efetividade da terapêutica utilizando imunoglobulina endovenosa. Com isso, foram realizados três relatos de caso, nos quais descreveram a intervenção utilizando 2-3 mg/kg, divididos em 4 ou 5 dias e prednisona 20-50 mg/dia em casos culminados após o uso de alopurinol, diclofenaco e poliquimioterapia para hanseníase concomitante com dipirona.

O primeiro caso a ser relatado, a paciente possui 55 anos, é do sexo feminino e suas lesões foram culminadas após quinze dias de tratamento com alopurinol. Após o terceiro dia de aparição de lesões vesicobolhosas, a paciente deu entrada no hospital, no qual foi realizado histopatologia que confirmou SSJ. Diante do diagnóstico, foi iniciado tratamento com prednisona 0,5 mg/kg/dia, contudo, essa sofreu um infarto agudo do miocárdio, assim como o descolamento cutâneo persistiu. Com isso, foi ministrada dose de 2g/kg imunoglobulina endovenosa no décimo dia após a admissão, obtendo melhora da condição clínica após o terceiro dia da nova intervenção.

O segundo caso foi de uma mulher de 48 anos, essa que apresentou lesões bolhosas por 10 dias, após ingestão de rifampicina, clofazimina, dipirona e dapsona por um mês para tratamento de hanseníase. Seu quadro apresentava úlceras na mucosa oral e genital, bolhas e descolamento epidérmico em > 80% da área da superfície corporal, que confirmou a SSJ após histopatologia. Inicialmente, foi prescrito prednisona 40 mg e 3 g/kg de imunoglobulina endovenosa, resultando em melhora parcial após cinco dias e recuperação completa em 14 dias.

O último caso relatado é de um paciente do sexo masculino, de 45 anos, o qual relatou a aparição de bolhas após dois dias da ingestão de diclofenaco. O exame mostrou placas eritemato-violáceas, havendo confirmação de SSJ após histopatologia. O tratamento com 2g/kg imunoglobulina endovenosa foi ministrado a partir do oitavo dia de internação, havendo resposta como reepitelização em > 70% da superfície corporal. Apesar do término do tratamento com imunoglobulina endovenosa, bolhas voltaram a aparecer no braço do paciente e, por essa reação, foi a prednisona foi reintroduzida a 0,5 mg/kg/dia, havendo recuperação completa em 7 dias.

O artigo desenvolvido por (Zimmermann *et al.*, 2017) buscou realizar a análise de 96 estudos (3248 pacientes), dos quais investigam a efetividade de terapias como cuidados de suporte ou terapias imunomoduladoras sistêmicas, incluindo glicocorticosteroides, imunoglobulinas intravenosas, ciclosporina, plasmaférese, talidomida, ciclofosfamida, hemoperfusão, inibidores do fator de necrose tumoral e fatores estimulantes de colônias de granulócitos.

A partir das terapias estudadas pelos autores, foi possível desenvolver o Quadro 4, essa que descreve o tipo de intervenção e qual o seu efeito para o tratamento da SSJ e NET:

Quadro 4 – Terapias promissoras para o tratamento de SSJ e NET.

TERAPIA	RESULTADOS
Glicocorticosteroides	Embora os resultados das diferentes abordagens sugiram um efeito benéfico, essa descoberta não é conclusiva devido à ausência de significância estatística em 2 das 3 análises. As descobertas refletem o debate contínuo sobre a eficácia dos glicocorticosteroides na literatura. No entanto, também é sugerido que um efeito benéfico dos glicocorticosteroides pode existir quando modalidades de tratamento específicas são aplicadas, como administração precoce, terapia de pulso ou em subgrupos selecionados. Como os dados no projeto atual não permitem abordar essas sugestões, este é um ponto adicional para estudos futuros.
Cuidados de Suporte	Os cuidados de suporte são de extrema importância no tratamento de pacientes com SSJ e NET. Eles consistem em manter o equilíbrio hemodinâmico e prevenir complicações que coloquem a vida em risco. Embora os estudos incluídos na revisão frequentemente careçam de uma descrição detalhada dos cuidados de suporte, foram observadas diferenças, especialmente no tratamento da pele descolada e em tratamentos tópicos. Na ausência de um cuidado padronizado, essas diferenças podem resultar em variações na mortalidade dos pacientes.
Imunoglobulinas Intravenosas	Os resultados não apoiam o uso de Imunoglobulinas Intravenosas no tratamento de SSJ e NET. As estimativas de efeito das IVIGs em comparação com os cuidados de suporte na mortalidade obtidas a partir das diferentes abordagens de análise não são significativas e são heterogêneas em relação a um efeito benéfico ou prejudicial.
Ciclosporina	A ciclosporina oferece uma opção terapêutica interessante porque os resultados sugerem um efeito benéfico na mortalidade. No entanto, as descobertas refletem essencialmente os resultados de um estudo intervencionista bem conduzido, realizado em Créteil, na França, que é limitado em sua generalização, pois apenas alguns pacientes, em sua maioria mais jovens, com SSJ e NET foram tratados com este agente.
Outras Terapias Imunomoduladoras Sistêmicas	Não há evidências sobre a efetividade de outras Terapias Imunomoduladoras Sistêmicas (SITs), incluindo talidomida, plasmaférese e ciclofosfamida, ou qualquer combinação de SITs. Vale ressaltar que, devido ao ensaio clínico randomizado com talidomida ter encontrado um efeito prejudicial da terapia, nenhum estudo adicional avaliando a talidomida foi conduzido, que tenhamos conhecimento.

Fonte: Adaptado de Zimmermann *et al.* (2017).

A partir das análises realizadas por (Zimmermann *et al.*, 2017), pode-se chegar a conclusão que entre as diferentes propostas, os glicocorticosteroides e a ciclosporina são as SITs mais promissoras no tratamento de SSJ e NET.

O artigo de (Jacobsen *et al.*, 2021) realizou um estudo bibliográfico a partir de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais prospectivos comparativos de participantes de qualquer idade com diagnóstico clínico de SSJ, NET ou síndrome de sobreposição. Desse modo, foram selecionados e analisados estudos com um total de 308 participantes (131 homens e 155 mulheres) de sete países, sendo possível observar a intervenção terapêutica com o uso de corticosteroides sistêmicos, inibidores do fator de necrose tumoral alfa, ciclosporina, talidomida, N-acetilcisteína, Imunoglobulinas Intravenosas e cuidados de suporte.

Para o estudo de (Jacobsen *et al.*, 2021), o etanercepte, um inibidor do fator de necrose tumoral alfa, surgiu como uma opção de tratamento potencial para pessoas com SSJ e NET, todavia, a disponibilidade e o custo podem limitar o seu uso em locais com recursos limitados.

O estudo realizado por Chang *et al.* (2022), logrou com a análise de 13 artigos de revisão sistemática e meta-análise publicados nos últimos 10 anos, os quais demonstraram o uso de corticosteroides sistêmicos e Imunoglobulinas Intravenosas. Através dos estudos, esse realizou conclusão de que há eficácia no uso da ciclosporina e de agentes biológicos anti-TNF- α , havendo, inclusive, eficácia no tratamento combinado.

O autor (Houschyar *et al.*, 2021) desenvolveu uma revisão sistemática e meta-análise, a qual realizou uma busca na base de dados PubMed usando os seguintes termos: [Síndrome de Stevens-Johnson] OU [necrólise epidérmica tóxica] E [terapia] OU [tratamento] ao longo de um período de 20 anos (1999-2019) nos idiomas alemão e inglês. A partir dos resultados obtidos, esses foram obtidos a fim de extrair os aspectos epidemiológicos e diagnósticos.

Com isso, um total de 88 estudos preencheram os critérios de inclusão, relatando resultados em 2.647 pacientes. A partir dos achados, foi identificado tratamento usando corticosteroides sistêmicos, imunoglobulina intravenosa, plasmaférese, ciclosporina, talidomida ou ciclofosfamida. Os glicocorticoides sistêmicos demonstraram um benefício na sobrevivência dos

pacientes com SSJ e NET em todas as análises em comparação com outras formas de tratamento; ao que tange o tratamento com ciclosporina, esse também apresentou resultados promissores, apesar de ter sido utilizado em um pequeno grupo de pacientes. Por fim, ao que cerne os efeitos benéficos da imunoglobulinas intravenosas, esses não foram comprovados.

O estudo realizado por (Zhang *et al.*, 2020) identificou 21 relatos de casos quatro séries de casos e dois ensaios clínicos randomizados com o uso de inibidores biológicos do TNF-alfa no tratamento. Com isso, foram investigadas as respostas de tratamento de 91 pacientes, dos quais 79 pacientes (86,8%) responderam bem ao tratamento e receberam alta com poucos efeitos colaterais e complicações.

4. Conclusão

A síndrome de Stevens-Johnson, bem como a Nécrose Epidérmica Tóxica são patologias ameaçadora à continuidade da vida. A sua etiologia é multifatorial, e o quadro clínico é caracterizado por lesões cutâneas e mucosas, com uma evolução rápida e preocupante. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar as bases terapêuticas para o tratamento sistêmico de ambas as condições, com o intuito de aprimorar a abordagem clínica e melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos.

Assim, o tratamento geral da SSJ e NET envolvem medidas de suporte, como a hidratação e a nutrição, e o uso de antibióticos para prevenir infecções secundárias. Além disso, a escolha do tratamento medicamentoso deve ser individualizada, levando em consideração a gravidade da doença e as condições clínicas do paciente.

A partir da literatura acadêmica, atenta-se que pode ser aplicada como tratamento os cuidados de suporte ou terapias imunomoduladoras sistêmicas, incluindo glicocorticosteroides, imunoglobulinas intravenosas, ciclosporina, plasmaférese, talidomida, ciclofosfamida, hemoperfusão, inibidores do fator de necrose tumoral e fatores estimulantes de colônias de granulócitos. Contudo, apesar da infinidade de possibilidades, o uso de inibidores biológicos do TNF-alfa e corticosteroides sistêmicos foram os que maior apresentaram eficácia.

Considerando a gravidade e a complexidade da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Nécrose Epidérmica Tóxica (NET), ambos representando ameaças significativas à vida, indica-se a futuras pesquisas a concentração em estratégias terapêuticas mais específicas e personalizadas para otimizar a abordagem clínica e melhorar os resultados para os pacientes afetados por essas condições, desenvolvendo, com isso, um protocolo.

Referências

- Allen, H. S., & Koch, S. L. (1942). The treatment of patients with severe burns. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 79, 914.
- Almeida, R. G., Deutsch, G., & Nogueira, T. A. (2021). Avaliação Dos Curativos Padronizados em um Hospital: Importância Para Dispensação e Manejo em Feridas. *InterSciencePlace*, 16(4).
- Borchers, A. T., et al. (2008). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Reviews*, 7(8), 598-605.
- Bulisani, A. C., Sanches, G., Guimarães, H., Lopes, R., Vendrame, L., & Lopes, A. (2006). Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 18, 292-297.
- Chang, H. C., Wang, T. J., Lin, M. H., & Chen, T. J. (2022). A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines*, 10(9), 2105. [10.3390/biomedicines10092105](https://doi.org/10.3390/biomedicines10092105).
- Coelho, A. B., Romanielo, A. R., Brito, A. G. B. P., Freitas, P. O., & Dantas, B. M. F. (2021). Os impactos do iam para o sistema único de saúde e para o Brasil The impacts of iam for the unique health system and for Brazil. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(4), 15091-15102.
- Coelho, I. D. (2013). Síndrome De Stevens-Johnson E Nécrose Epidérmica Tóxica (Doctoral dissertation, Universidade De Coimbra).
- Comparin, C., Hans-Filho, G., Takita, L. C., Costa, N. C. W., Nascimento, R. A. F., & Nanni, L. C. (2012). Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis with Intravenous Immunglobulin: a series of three cases. *An Bras Dermatol*, 87(3), 477-481.
- Dalmedico, M. M., et al. (2021). Efetividade da terapia larval na cicatrização de feridas complexas: overview de revisões sistemáticas. *Rev Gestão e Saúde*, 23(1), 146-158.

- Ellender, R. P., et al. (2014). Clinical considerations for epidermal necrolysis. *Ochsner Journal*, 14(3), 413-417.
- Emerick, M. F. B., et al. (2014). Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em um hospital do Distrito Federal. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 67, 898-904.
- Estrella-Alonso, A., et al. (2017). Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 29, 499-508.
- Houschyar, K. S., et al. (2021). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*, 30(12), 1012-1019. 10.12968/jowc.2021.30.12.1012.
- Jacobsen, A., et al. (2022). Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), CD013130. 10.1002/14651858.CD013130.pub2.
- Levy, A. F., Karnikowski, M. de R., & Campos, L. C. E. (2014). Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. *Acta Méd Port*, 35(7).
- Mahar, P. D., et al. (2014). Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre. *Burns*, 40(8), 1743-1747.
- Martínez-Cabriales, S., Gómez-Flores, M., & Ocampo-Candiani, J. (2015). Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex*, 151(6), 777-787.
- Meira Júnior, J. D., et al. (2015). Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson: emergência em dermatologia pediátrica. *Diagn. tratamento*.
- Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2019). *Farmacopeia Brasileira*, (6a ed.). ANVISA.
- Oliveira, A., Sanches, M., & Selores, M. (2011). O espectro clínico síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *Acta Médica Portuguesa*, 24, 995-1002.
- Pereira, A. L., et al. (2006). Revisão sistemática da literatura sobre produtos usados no tratamento de feridas.
- Rocha, L. P. S. (2018). Relato de caso e revisão da literatura de síndrome de Stevens-Johnson associada a episódio de varicela. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 47(3), 226-234.
- Roviello, C. F., et al. (2019). Manifestações e tratamento da necrólise epidérmica tóxica e da síndrome de Stevens Johnson. *Journal Health NPEPS*, 4(1), 319-329.
- Santos Neto, F. C., et al. (2023). Abordagem cutânea na necrólise epidérmica tóxica. *Revista brasileira de cirurgia plástica*, 32, 128-134.
- Santos, P., & Sylwanowicz, L. (2017). Steven-Johnson Syndrome. *Journal of Education and Teaching in Emergency Medicine*, 2(3).
- Schleder, J. C., et al. (2021). Fotobiomodulação na síndrome de stevens-johnson: relato de caso. *Rev. méd. Minas Gerais*, e0032.
- Serra, F. L. de O., et al. (2012). Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens Johnson: atualização. *Revista Brasileira de Queimaduras*, 11(1), 26-30.
- Souza, M. C. A., et al. (2018). Síndrome de stevens-johnson e necrólise epidérmica tóxica: relato de caso. *Acta Biomedica Brasiliensia*, 9(1), 184-190.
- Thong, B. Y. (2013). Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an Asia-Pacific perspective. *Asia Pacific Allergy*, 3(4), 215-223.
- Tomasini, C., et al. (2014). From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*, 149(2), 243-261.
- Wong, A., Malvestiti, A. A., & Hafner, M. (2016). Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: revisão. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62, 468-473.
- Zhang, S., Tang, S., Li, S., Pan, Y., & Ding, Y. (2020). Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat*, 31(1), 66-73. 10.1080/09546634.2019.1577548.
- Zimmermann, S., Sekula, P., Venhoff, M., Motschall, E., Knaus, J., Schumacher, M., & Mockenhaupt, M. (2017). Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 153(6), 514-522. 10.1001/jamadermatol.2016.5668.