

Síndrome Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Atualizações e Associações Farmacológicas

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Updates and Pharmacological Associations

Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica: Actualizaciones y Asociaciones Farmacológicas

Recebido: 17/05/2024 | Revisado: 27/05/2024 | Aceitado: 28/05/2024 | Publicado: 30/05/2024

Ana Paula de Araújo Raimundo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0883-0474>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: anapaulaaraujo11@hotmail.com

Igor Oliveira Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6930-7671>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: igorribeiro897@gmail.com

Julia Cambraia de Souza Brissac

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7978-1868>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: juliabrissac@gmail.com

Júlia Herondina Madeira Siqueira Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-8481>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: jujumaviana@gmail.com

Maria Eduarda Maia Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-9350>

Faculdade de Minas, Brasil

E-mail: 1-18-26774@aluno.faminas.edu.br

Resumo

Introdução: O uso de medicamentos pode causar reações adversas, que incluem manifestações cutâneas em variados graus. Quando essas manifestações são graves, tem-se um espectro de condições que inclui as síndromes Stevens-Johnson (SSJ) e da necrólise epidérmica tóxica (NET), que são caracterizadas por uma reação exacerbada de hipersensibilidade com consequente apoptose de queratinócitos da pele. O objetivo do trabalho é elucidar a associação com fármacos e os aspectos clínicos e do manejo dessas condições. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa acerca das associações farmacológicas com SSJ/NET. Utilizou-se dados das bases Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library of Medicine (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), a partir do cruzamento dos descritores “Síndrome de Stevens-Johnson”, “antibióticos”, “anticonvulsivantes” e “efeitos adversos” para responder à questão formulada através da estratégia PICO. **Resultados e Discussão:** Dentre os fármacos associados ao desenvolvimento de SSJ/NET, destacam-se os antibióticos, anti-inflamatórios, antirretrovirais e anticonvulsivantes, principalmente as sulfonamidas e penicilinas do grupo de antimicrobianos e os antiepilépticos aromáticos. Ainda não se sabe ao certo se as manifestações diferem em relação ao medicamento causador. O diagnóstico geralmente é clínico, com auxílio da história do paciente. Ferramentas podem auxiliar a definição da conduta e da estimativa do prognóstico. O tratamento consiste na abordagem de suporte e de possíveis opções farmacológicas, como o uso de ciclosporinas. **Conclusão:** Uma vez que trata-se de uma condição rara e potencialmente fatal, mais estudos são necessários para definição de protocolos de conduta e tratamento mais eficazes para o atendimento dos pacientes com SSJ/NET.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson; Antibióticos; Anticonvulsivantes; Efeitos adversos.

Abstract

Introduction: The use of medications can lead to adverse reactions, including cutaneous manifestations of varying degrees. When these manifestations are severe, a spectrum of conditions including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) occurs, characterized by an exacerbated hypersensitivity reaction with subsequent apoptosis of skin keratinocytes. The aim of this study is to elucidate the association with drugs and the

clinical aspects and management of these conditions. Methodology: This is an integrative review on the pharmacological associations with SJS/TEN. Data from the Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library of Medicine (SciELO), and National Library of Medicine (PubMed) were used, by crossing the descriptors "Stevens-Johnson Syndrome", "antibiotics", "anticonvulsants" and "adverse effects" to answer the question formulated through the PICO strategy. Results and Discussion: Among the drugs associated with the development of SJS/TEN, antibiotics, anti-inflammatory drugs, antiretrovirals, and anticonvulsants stand out, especially sulfonamides and penicillins from the antimicrobial group and aromatic antiepileptics. It is still unclear whether the manifestations differ depending on the causative drug. Diagnosis is usually clinical, aided by the patient's history. Tools can assist in defining management and estimating prognosis. Treatment consists of supportive care and possible pharmacological options, such as the use of cyclosporines. Conclusion: Since this is a rare and potentially fatal condition, more studies are needed to define more effective protocols for management and treatment of patients with SJS/TEN.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome; Antibiotics; Anticonvulsants; Adverse effects.

Resumen

Introducción: El uso de medicamentos puede causar reacciones adversas, que incluyen manifestaciones cutáneas en varios grados. Cuando estas manifestaciones son graves, se tiene un espectro de condiciones que incluye los síndromes de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que se caracterizan por una reacción exacerbada de hipersensibilidad con consecuente apoptosis de queratinocitos de la piel. El objetivo del trabajo es elucidar la asociación con fármacos y los aspectos clínicos y del manejo de estas condiciones. Metodología: Se trata de una revisión integrativa sobre las asociaciones farmacológicas con SSJ/NET. Se utilizaron datos de las bases Biblioteca Virtual de Salud (BVS), Scientific Electronic Library of Medicine (SciELO) y National Library of Medicine (PubMed), a partir del cruce de los descriptores "Síndrome de Stevens-Johnson", "antibióticos", "anticonvulsivantes" y "efectos adversos" para responder a la pregunta formulada a través de la estrategia PICO. Resultados y Discusión: Entre los fármacos asociados al desarrollo de SSJ/NET, destacan los antibióticos, antiinflamatorios, antirretrovirales y anticonvulsivantes, principalmente las sulfonamidas y penicilinas del grupo de antimicrobianos y los antiepilépticos aromáticos. Aún no se sabe con certeza si las manifestaciones difieren en relación al medicamento causante. El diagnóstico suele ser clínico, con ayuda de la historia del paciente. Las herramientas pueden ayudar en la definición de la conducta y en la estimación del pronóstico. El tratamiento consiste en el abordaje de soporte y de posibles opciones farmacológicas, como el uso de ciclosporinas. Conclusión: Dado que se trata de una condición rara y potencialmente fatal, se necesitan más estudios para definir protocolos de conducta y tratamiento más eficaces para la atención de los pacientes con SSJ/NET.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson; Antibióticos; Anticonvulsivantes; Efectos adversos.

1. Introdução

As apresentações cutâneas representam cerca de 10 a 30% das reações adversas a medicamentos e podem ser classificadas em benignas ou graves. Dentre as formas graves estão a pustulose exantemática generalizada aguda, a reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, a dermatite esfoliativa e as síndromes Stevens-Johnson (SSJ) e da necrólise epidérmica tóxica (NET), que estarão em destaque neste trabalho (Kanagarajan et al., 2023). Essas duas síndromes são condições raras e potencialmente fatais que envolvem uma reação de hipersensibilidade que afeta pele e membranas mucosas, sendo que a SSJ é caracterizada por um acometimento da superfície corporal em menos de 10%, já a sobreposição de SSJ e NET se caracteriza por um acometimento entre 10 e 30% e a NET, que é uma forma mais grave, ocorre quando a superfície corporal afetada é maior que 30% (Kanagarajan et al., 2023; Arora et al., 2021).

Cerca de 50% das SSJ/NET são atribuídas a medicamentos, sendo os principais associados algumas classes de antibióticos, alguns anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) do grupo oxicam, já os outros 50% estão, normalmente, relacionados a infecções, como pneumonia por micoplasma ou *Klebsiella* e infecção pelo herpes vírus (Kanagarajan et al., 2023). Ainda, há relatos de que a vacinação pode ser um fator desencadeante para tais síndromes, por exemplo as vacinas contra HPV (papilomavírus), hepatite B, gripe, tétano, sarampo e rubéola (Arora et al., 2021).

A patogênese da SSJ e da NET inclui uma reação imune maciça com aumento de citocinas inflamatórias que recrutam células T citotóxicas para a epiderme, causando morte celular ao induzir a apoptose dos queratinócitos (Arora et al., 2021; Puri et al., 2023). Diante disso, pacientes podem apresentar febre, mal-estar, tosse, ardência nos olhos e dor de garganta, além de sintomas cutâneos que incluem erupções eritematosas, bolhas e separação de grandes camadas de epiderme e derme. As lesões

possuem, geralmente, diâmetros menores que 3cm, são arredondadas e com três zonas concêntricas, uma central escurecida, uma intermediária mais pálida e um anel externo com borda definida (Arora et al., 2021).

Dentre as complicações das síndromes, tem-se a falência múltipla de órgãos, sepse, hemorragia gastrointestinal, embolia pulmonar e problemas oculares. O envolvimento ocular ocorre em 50 a 88% dos casos da NET e inclui uma forma purulenta de conjuntivite, ulceração da córnea, uveíte anterior, síndrome do olho seco e perda visual grave. É comum, também, casos de comprometimento pulmonar, como necrose da mucosa traqueobrônquica, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e pneumonia, porém, em maioria, não são apresentações graves. Além disso, após a recuperação total das síndromes, sequelas podem permanecer, como problemas cutâneos (84,3%), problemas oculares (59,9%) e problemas na mucosa oral (50,8%) (Arora et al., 2021).

No manejo da SSJ ou da NET, o objetivo inicial é prevenir infecções secundárias, bem como a retirada de medicamentos suspeitos. O tratamento das feridas deve ser feito da forma mais conservadora possível, permitindo a reepitelização biológica da pele com bolhas, e, para o controle da dor, o uso de opioides de ação prolongada e de paracetamol é recomendado. Além disso, pacientes com SSJ/NET apresentam comprometimento do controle da temperatura devido à perda do tegumento e, por isso, devem ser mantidos em salas com controle da temperatura e da umidade e o equilíbrio hídrico deve ser cautelosamente monitorado (Arora et al., 2021).

Diante da gravidade da SSJ e da NET, o diagnóstico e o manejo precoce e adequado são de extrema importância para a redução da morbimortalidade dos pacientes, porém ainda são um desafio aos profissionais de saúde, haja vista a variedade de características clínicas já relatadas em diferentes casos das condições, além da escassez de dados acerca dos resultados terapêuticos. Assim, este trabalho visa elucidar, através das evidências atuais, as principais associações medicamentosas com SSJ e NET, bem como os principais pontos para o diagnóstico e manejo das condições.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (de Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais as causas e associações farmacológicas das síndromes Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica?”. Nela, observa-se o P: “Pessoas que desenvolveram as síndromes Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica”; I: Não se aplica; C: “Pessoas sem reações adversas cutâneas medicamentosas”; O: “Fármacos associados ao desenvolvimento das síndromes Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica”.

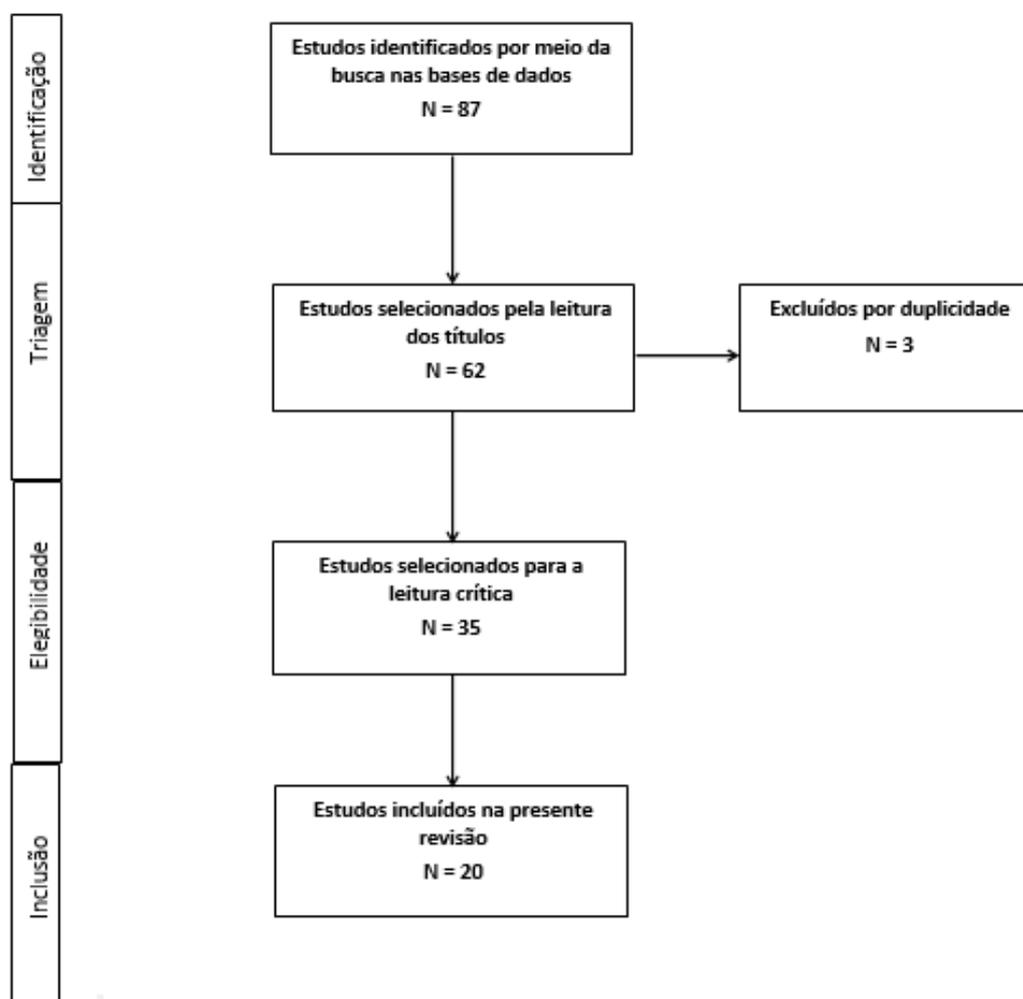
Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: síndrome de Stevens-Johnson, antibióticos, anticonvulsivantes e efeitos adversos. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de fevereiro e abril do ano de 2024. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2016 a 2024, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não tiveram enfoque nas associações farmacológicas e nos aspectos clínicos das síndromes Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica, portanto, foram excluídos por não obedecerem ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 87 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 62 artigos foram selecionados e 27 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 15 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios de inclusão. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

3. Resultados e Discussão

Em síntese, no Quadro 1, estão descritos os principais trabalhos utilizados nesta revisão que mostraram achados relevantes acerca das síndromes Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica e suas associações farmacológicas e clínicas, incluindo aspectos diagnósticos e terapêuticos. Posteriormente, os tópicos discutem a associação das síndromes com alguns antibióticos e anticonvulsivantes, bem como o diagnóstico, manejo e as complicações das condições.

Quadro 1 – Síntese dos principais artigos utilizados para compor o corpus da pesquisa.

Autoria	Título	Achados Relevantes
Kanagarajan et al., 2023	Clinicoetiological Study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Spectrum and the Correlation of SCORTEN with Prognosis	Nesse estudo, entre os 17 casos de SSJ/NET analisados, em 53% deles, o pródromo ocorreu com coceira, sensação de queimação e dor na pele e todos os pacientes que apresentaram dor cutânea desenvolveram NET, ou seja, tiveram uma expressão mais grave da condição.
Yan et al., 2023	Analysis of clinical features of oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	As principais manifestações clínicas da SSJ/NET causada por oxcarbazepina são erupções cutâneas ou maculopápulas (100%), febre (64,7%), lesões mucosas (88,2%), conjuntivite (70,6%) e bolhas (70,6%), com recuperação completa ou melhora sintomática após a suspensão do tratamento.
Watson et al., 2023	Stevens-Johnson syndrome induced by lacosamide: A rare adverse reaction	Dentre os medicamentos antiepilépticos, os aromáticos são os mais relacionados ao desenvolvimento de SSJ/NET, como lamotrigina, carbamazepina e fenitoína, mas outras classes de fármacos também têm forte relação, como os AINEs, antirretrovirais, alopurinol e alguns antibióticos.
Puri et al., 2023	Phenytoin-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Overlap in Focus: A Case Report	A SSJ é caracterizada pelo descolamento do tegumento em menos de 10% da superfície corporal, enquanto a NET envolve o descolamento de mais de 30% dessa área. Já quando o acometimento é entre 10 e 30%, é chamado de sobreposição de SSJ e NET. Paciente de 10 anos de idade que teve SSJ/NET devido ao uso de fenitoína para tratamento de convulsão, com desfecho trágico.
Wattanachai et al., 2023	Association between <i>HLA</i> alleles and beta-lactam antibiotics-related severe cutaneous adverse reactions	Os antibióticos beta-lactâmicos são comumente prescritos atualmente e foi relatado que podem causar diferentes reações cutâneas adversas, variando de erupções cutâneas leves e autolimitadas, como urticária, até manifestações graves, como SSJ e NET.
Acar et al., 2022	Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: 11-year Demographic Clinical and Prognostic Characteristics	SSJ/NET deve ser abordada de maneira multidisciplinar, sendo de grande importância a rápida detecção e a descontinuação do medicamento suspeito. O acompanhamento em unidade de terapia intensiva é necessário para pacientes com sobreposição de SSJ/NET ou NET.
Wang et al., 2022	Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review of pubmed/medline case reports from 1980 to 2020	O estudo encontrou relação entre imunossupressão e casos de SSJ e sobreposição de SSJ e NET, incluindo condições como câncer, doenças autoimunes e infecção pelo HIV como fatores de risco para o desenvolvimento de SSJ/NET induzida por medicamentos.
Acar et al., 2022	Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: 11-year Demographic Clinical and Prognostic Characteristics	Nas síndromes SSJ/NET, o intervalo entre exposição ao medicamento e início das reações cutâneas é entre 4 e 28 dias, sendo observados sintomas prodrômicos, como cefaleia, rinite, tosse, fraqueza, dor de garganta e sensação de queimação nos olhos. O envolvimento da pele começa, geralmente, no tronco, na face e nas extremidades proximais.

Frantz et al., 2021	Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management	Galectina-7 e RIP3 são biomarcadores promissores para o diagnóstico da SSJ/NET, embora em fases iniciais de pesquisa. O tratamento com ciclosporina é a terapia mais eficaz para SSJ, e a combinação de corticosteroides e IVIg parece ser mais eficaz para a sobreposição de SSJ/NET e NET.
Sotozono et al., 2021	Japan: Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications	A taxa de detecção de bactérias na superfície ocular em casos de SSJ/NET é alta. Portanto, o uso apropriado de antibióticos tópicos reduz o risco de inflamação na superfície ocular. O tratamento adequado da inflamação e da perda de células-tronco deve ser realizado desde a fase aguda até a crônica, quando há acometimento dos olhos.
Shanbhag et al., 2020	Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome	O reconhecimento da SSJ/NET na fase aguda é primordial, uma vez que se trata de uma doença mucocutânea devastadora e potencialmente fatal. É necessário que protocolos a respeito do manejo seja desenvolvido, através do avanço das pesquisas.
Megan et al., 2020	Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	Nenhuma medicação específica demonstrou ser totalmente efetiva para o tratamento da SSJ/NET.
Hasegawa & Abe, 2020	Recent advances in managing and understanding Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	O tratamento de suporte e a retirada imediata da droga que desencadeou a SSJ/NET são ações essenciais para o tratamento. Opções como corticosteroides sistêmicos, imunoglobulina intravenosa, ciclosporina e antagonistas do TNF- α , ainda são controversas.
Middendorf et al., 2019	Steve-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: treatment with low-dose corticosteroids, vitamin-C and thiamine	Paciente de 33 anos, desenvolveu SSJ/NET após o uso de ibuprofeno, recebendo tratamento com hidrocortisona IV, vitamina C e tiamina, com boa resposta ao tratamento.

Fonte: Autores (2024).

3.1 Associação entre SSJ/NET e antibióticos

Dentre as associações de fármacos com SSJ/NET, as evidências apontam, de modo geral, os antibióticos como causadores mais comuns, mas, além deles, estão em destaque alopurinol (inibidor enzimático), carbamazepina (anticonvulsivante), lamotrigina (anticonvulsivante), AINEs comoxicam, nevirapina (antirretroviral) e sulfassalazina (anti-inflamatório) (Acar et al., 2022). Geralmente, o intervalo entre exposição medicamentosa e início da SSJ/NET é de 4 a 28 dias e inclui lesões cutâneas vistas como máculas vermelho-escuras e sintomas prodrômicos, como dor de garganta e queimação nos olhos; além disso, a dor na pele é um achado de alerta para necrose epidérmica (Acar et al., 2022).

Pouco se sabe ainda sobre a epidemiologia das reações cutâneas adversas graves, de forma que a literatura disponível é controversa em relação à idade de acometimento e à prevalência entre sexos, porém, foi evidenciado que a incidência de SSJ/NET induzida por medicamentos aumenta com a idade, o que poderia ser reflexo do aumento de uso de fármacos com o envelhecimento (Yoo et al., 2022). Além disso, por mais que faltem estudos que comparem as manifestações clínicas de acordo com cada medicamento causador de SSJ/NET, já existem evidências de que cada grupo de fármacos poderia causar SSJ/NET com diferentes características, sendo os antibióticos e o alopurinol destacados como mais fatais (Yoo et al., 2022).

Os antibióticos beta-lactâmicos são uma das principais classes relacionadas a reações adversas cutâneas graves, mas SSJ/NET também podem ser induzidas por alguns antibióticos macrolídeos, como azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina e telitromicina (Yan et al., 2023; Wattanachai et al., 2023). De acordo com as evidências, dentre os beta-lactâmicos, o grupo das cefalosporinas foi o causador mais comum de reações adversas cutâneas graves, seguido pelo grupo

das penicilinas e dos carbapenêmicos, mas, especificamente para SSJ/NET, os principais causadores foram as penicilinas, com destaque para a amoxicilina e para a ampicilina (Wattanachai et al., 2023).

Ao encontro disso, uma revisão sistemática que avaliou 1059 relatos de caso de SSJ/NET entre 1980 e 2020 confirmou que os antibióticos são os principais causadores de NET, principalmente as sulfonamidas, mas que os casos de sobreposição de SSJ e NET são causados, principalmente, por analgésicos ou anestésicos. Ainda nesse trabalho, corroborando outros estudos, foi demonstrado que algumas condições imunossupressoras, como câncer, doença autoimune e infecções, podem estar relacionadas ao diagnóstico de SSJ/NET, bem como o uso de antineoplásicos, como imatinibe, metotrexato, lenalidomida e nivolumabe (Wang et al., 2022).

Ainda, em um estudo caso-controle de base populacional, a associação entre uso de antibióticos SSJ/NET foi quantificada, sendo incluídos no trabalho 480 pacientes com diagnóstico de SSJ/NET. Os resultados foram semelhantes aos relatados anteriormente na literatura acerca das associações entre SSJ/NET e penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e macrolídeos, com risco absoluto para cada antibiótico comparável ao risco para trimetoprima. Além disso, comparando com outros tipos de fármacos, o estudo demonstrou também que o risco absoluto de SSJ/NET em usuários de trimetoprima foi menor do que para usuários de antiepiléticos aromáticos (Frey et al., 2018).

3.2 Associação entre SSJ/NET e anticonvulsivantes

Para medicamentos antiepiléticos, os classificados como aromáticos são os mais associados ao desenvolvimento de SSJ/NET, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e lamotrigina (Watson et al., 2023). Ao encontro disso, um relato de caso descreveu a síndrome em um paciente de 14 anos, que estava internado por exacerbação aguda de asma em tratamento com antibióticos e apresentou convulsões, sendo tratado com fenobarbital 100mg 2 vezes ao dia. Duas semanas depois do início do anticonvulsivante, foram evidenciadas erupções cutâneas com bolhas que esfoliaram de forma desigual acometendo cerca de 65% da superfície corporal, febre baixa, dor de garganta e disfagia, o que permitiu o diagnóstico de NET (Ayele et al., 2021).

Em outro caso, um menino de 10 anos se apresentou com coceira generalizada, anorexia, febre e fadiga seguidos de erosões cutâneas, úlceras na boca e na região genital após 7 dias de episódios convulsivos tratados com fenitoína em uma clínica local. Na admissão, o paciente apresentou desidratação grave e recebeu diagnóstico de sobreposição de SSJ e NET, com área corporal acometida entre 10 e 30%. Após 2 dias da interrupção do tratamento com a fenitoína, observou-se melhora das lesões cutâneas, mas a partir do 3º dia de internação foram observadas complicações oftalmológicas e pulmonares que levaram o paciente a óbito (Puri et al., 2023).

Outro exemplo de associação medicamentosa é a oxcarbazepina (OXC), um anticonvulsivante estruturalmente semelhante à carbamazepina, que é frequentemente utilizada no tratamento de epilepsia. Estudos recentes evidenciaram que esse fármaco possui relação causal com a SSJ/NET e, diante disso, uma pesquisa analisou 17 pacientes diagnosticados com SSJ/NET e demonstrou que 7 deles tratavam epilepsia com OXC em monoterapia, 1 tratava transtorno psiquiátrico em monoterapia, 6 trocaram a terapia anterior por OXC devido à falha terapêutica para epilepsia, 2 adicionaram OXC ao tratamento e 1 trocou carbamazepina por OXC devido à neuralgia do trigêmeo. Ainda nesse trabalho, o tempo para desenvolvimento de SSJ/NET foi de 4 a 22 dias, com média de 11 dias, e os principais sintomas foram lesão maculopapular (100%), febre (64,7%), lesões mucosas na boca, genitália e nariz (88,2%), conjuntivite com ou sem secreção ocular (70,6%) e bolhas (70,6%), mas também foram vistos mialgia, disfagia, lesões alvo planas e atípicas, cefaleia e linfadenopatia (Yan et al., 2023).

A lacosamida é um medicamento antiepiléptico aromático utilizado como monoterapia ou tratamento adjuvante de crises parciais e tônico-clônicas generalizadas em adultos e, por mais que faltem estudos, existem relatos de SSJ/NET induzida por tal fármaco (Watson et al., 2023). Watson et al. 2023 relataram um caso de um indivíduo de 69 anos que apresentou máculas e manchas eritematosas difusas após 3 meses de tratamento para epilepsia com lamotrigina, sendo o tratamento substituído por levetiracetam e, posteriormente, por lacosamida devido à astenia grave. No dia 20 do tratamento com lacosamida, ocorreram erupções cutâneas e a biópsia de pele mostrou queratinócitos necróticos, sendo consistente com o diagnóstico de SSJ, além de piora das erupções nos 3 dias seguintes, atingindo 5% da superfície corporal, conjuntivite bilateral, ulcerações da mucosa nasal e erosões da mucosa genital.

3.3 Diagnóstico e manejo

O diagnóstico preciso da SSJ/NET é fundamental para o estabelecimento do tratamento apropriado da condição, de forma que atrasos sejam evitados. Dessa forma, quando a apresentação clínica é evidente, o tratamento deve ser instituído, mesmo que a confirmação histológica esteja pendente. Logo, é importante que a biópsia da pele seja realizada em todos os casos, para que a confirmação diagnóstica seja realizada (Noe & Micheletti, 2020). A identificação das características da SSJ/NET é fundamental para elucidação do diagnóstico clínico, sendo importante avaliar o aspecto das lesões (máculas com aspecto de clareira central, dois componentes mal delimitados e grandes áreas de descamação dolorosa nessas lesões, podem passar a ser recobertas por crostas), progressão (geralmente de início em face e tronco, com progressão centrífuga, com couro cabeludo geralmente não afetado), uso de fármacos gatilhos, envolvimento de superfícies mucosas e com rara recorrência após a retirada do medicamento causativo (Frantz et al., 2021).

Dentro da apresentação clínica da SSJ/NET, sintomas prodrômicos não específicos podem preceder ou ocorrer simultaneamente a sintomatologia mucocutânea, como mal-estar, febre, mialgia, dor de garganta e conjuntivite. A evolução das lesões que começam como máculas eritematosas mal definidas, após dois dias assumem aspecto de eritema túmido, machas púrpuras, com alvos atípicos (com dois anéis) e bolhas flácidas. Posteriormente, há erosões com descamação extensa com sinal de Nikolsky positivo. Dentre outras características, a palma da mão e a planta dos pés pode ser afetada e a sensibilidade cutânea é proeminente na SSJ/NET e, portanto, deve-se suspeitar da afecção em pacientes com extensa erupção mucocutânea dolorosa. Logo, a fase aguda e progressiva tem um período médio de sete a nove dias, evoluindo para estabilização, que progride para reepitelização da pele em cerca de 07 a 21 dias após (Hosegawa & Abe, 2020; Frantz et al., 2021).

Uma vez que a SSJ/NET é difícil de ser diferenciada de outras condições que apresentam exantema maculopapular e eritema multiforme, certos marcadores têm sido considerados para melhor avaliação do diagnóstico e do prognóstico. Dentre eles, observou-se elevação de CCL-27 sérico, como marcador de atividade da doença, galectina-7 como um biomarcador diagnóstico, RIP3 (marcador de necroptose) como um marcador de diagnóstico e severidade principalmente em fase aguda e a dosagem de IL-15 associada a mortalidade e severidade do quadro (Hosegawa & Abe, 2020). Dessa forma, o diagnóstico é baseado na apresentação clínica, na história coincidente e pautado na evidência histológica. Classicamente, a histopatologia evidencia apoptose de queratinócitos basais na fase inicial, evoluindo para necrólise de espessura total e separação da epiderme na junção dermoepidermica com a progressão da doença, o infiltrado inflamatório é leve com predomínio de linfócitos T e a imunofluorescência direta é sempre negativa (Noe & Micheletti, 2020). Associado a isso, considerações devem ser feitas para possíveis diagnósticos diferenciais, como pênfigo vulgar, dermatose por IgA linear (DAL), síndrome da pele escaldada estafilocócica e eritema multiforme maior, erupção fixa medicamentosa, além de outras condições (Frantz et al., 2021).

Para o início do manejo da SSJ/NET, é de grande importância lançar mão das ferramentas que falam a respeito do prognóstico do paciente, uma vez que ele pode fornecer informações sobre a conduta e sobre o local onde o paciente deverá ser manejado, como por exemplo em um centro de queimados ou em unidade intensiva (Coias et al., 2019). A escala SCORTEN é a escala mais difundida para avaliação do prognóstico em pacientes com SSJ/NET, com sua eficácia verificada por vários estudos, levando em consideração fatores como idade ≥ 40 anos, bicarbonato sérico, glicose sérica, taquicardia, a presença de câncer associado, nitrogênio da ureia sanguínea e grau de acometimento da superfície corporal, cada item pontuando 1, sendo o máximo 7 e a porcentagem de mortalidade estimada para indivíduos que pontuam a partir de cinco está acima de 90%. Outra escala que também pode ser utilizada é a ABCD-10, que leva em consideração parâmetros semelhantes para determinação da mortalidade estimada (Frantz et al., 2021).

A terapêutica inicia envolve fatores não medicamentosos, com destaque para a remoção da droga desencadeadora como primeira ação, intervenção que pode ser difícil quando o paciente está em uso de diversos fármacos. As medidas de suporte envolvem o controle da temperatura da sala (preferencialmente entre 28°C e 32°C), manejo eletrolítico e de fluidos, suporte nutricional, cuidado específicos diário com a pele, controle da dor e monitoramento/ tratamento de coinfeções, especialmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Middendorf et al., 2019). Além disso, a troca frequente de curativos que possam impedir a reepitelização deve ser evitada sempre que possível, em casos específicos as bolhas podem ser puncionadas com uma agulha fina, permitindo que a bolha se assente sobre a derme adjacente. Ademais, sempre que disponível, uma avaliação do oftalmologista dentro do primeiro dia da admissão deve ser solicitada para todos os pacientes e a avaliação de um ginecologista para todas as mulheres, visto que até 75% dos pacientes apresentam envolvimento ocular e até 28% das mulheres terão envolvimento vaginal (Noe & Micheletti, 2020).

A intervenção farmacológica nos casos de SSJ/NET permanece controversa na literatura devido a evidências variáveis quanto à eficácia de determinadas abordagens terapêuticas e a obstáculos como o custo elevado de certas terapias. O alívio da dor, quando de moderada a grave intensidade, deve ser realizado com a utilização de opioides. Estudos têm demonstrado resultados favoráveis com o uso de ciclosporina na fase aguda, em até 24 a 48h do início dos sintomas, em diferentes doses, variando de 2,5 a 5 mg, administradas por 7 a 10 dias, com descontinuação gradual, conforme abordagens específicas de cada instituição. A terapia com imunoglobulina humana intravenosa (IVIg), especialmente quando combinada com corticosteroides (prednisona/metilprednisolona), também tem mostrado resultados promissores. A plasmáfereze demonstrou reduzir a gravidade da doença em alguns estudos, muitas vezes em combinação com IVIg, embora haja controvérsias sobre essa associação. A utilização de inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) tem sido positiva em diversos estudos, beneficiando até 86,8% dos pacientes. Em resumo, os inibidores de TNF-alfa e a ciclosporina emergem como as abordagens com crescente suporte de evidências acerca de sua eficácia (Frantz et al., 2021; Puri et al., 2023; Hosegawa & Abe, 2020).

3.4 Complicações

O acometimento ocular representa um dos mais prevalentes nos casos de SSJ/TEN, chegando a acometer 60 a 100% dos pacientes, com implicações na fase aguda (4 a 28 dias após o gatilho) e a longo prazo (geralmente definido após 3 meses após a fase aguda). É importante que um oftalmologista acompanhe o caso, com avaliação desde o primeiro dia da admissão, momento conhecido como janela de oportunidade, em que mudanças irreversíveis podem ser evitadas, o que evita, também, um possível desfecho com cegueira; estima-se que aproximadamente 66% das crianças acometidas pela SSJ/TEN que não recebem cuidado oftalmológico apropriado, na vigência de complicações, estarão cegas um ano após o episódio. O manejo desses pacientes envolve lubrificação intensa, uso de colírios corticosteroides, colírios com antibiótico e também intervenções cirúrgicas (Tóth et al., 2023; Shanbhag et al., 2020). A formação de uma pseudomembrana com erosões corneanas e/ou conjuntivais é o que tipicamente ocorre na fase aguda da SSJ/NET, em outro momento, na fase subaguda, a inflamação na

superfície ocular muitas vezes torna-se incontrolável e a exposição do estroma corneano pode induzir ao afinamento e perfuração do estrato córneo, de forma infecciosa ou não infecciosa e os defeitos epiteliais persistentes resultam em simbléfaro, conjuntivalização e neovascularização da córnea, o que pode levar à cegueira. A longo prazo, em decorrência dos danos da fase aguda, ocorre morbidade visual significativa, acometendo cerca de 20 a 79% dos sobreviventes, com desconforto ocular e comprometimento visual podendo persistir até o fim da vida, com cerca de 87% referindo dificuldades para dirigir a noite e para ler (Sotozono et al., 2021; Tóth et al., 2023).

O envolvimento ginecológico também é frequente, chegando a acometer até 77% das pacientes, que podem ser afetadas também por complicações a longo prazo. Dessa forma, a interconsulta ginecológica e o acompanhamento após o quadro também deve ser protocolo para o atendimento dos pacientes com SSJ/NET. O acometimento agudo vaginal envolve erosões vaginais, úlceras, disuria, retenção urinária, corrimento alterado, dor e sangramento; além disso, o cuidado ginecológico evita sequelas crônicas que envolvem adesão vulvar e estenose vaginal, que acomete 25% das sobreviventes e é causa de sintomas como dispareunia, dor e sangramento crônicos, além das dificuldades no momento do parto (Arora et al., 2021; Shanbhag et al., 2020; Petukhova et al., 2016).

O acometimento pulmonar é comum, porém geralmente é leve. Estima-se que cerca de 10 a 38% dos pacientes necessitarão de suporte ventilatório na fase aguda, sendo que essa condição tem relações direta com o grau de mortalidade da SSJ/NET. Uma complicação frequentemente fatal é o desprendimento epidérmico do epitélio brônquico, relatado na fase aguda e é diagnosticado através da broncoscopia. Além disso, outras complicações podem ser identificadas posteriormente, como edema pulmonar, atelectasias e pneumonia bacteriana, sendo reportado por até 25% dos pacientes que não apresentaram nenhum envolvimento pulmonar em fase aguda. Outras sequelas em fase crônica são a bronquiolite obliterante, a obstrução do trato respiratório e bronquiectasias, com até 56% dos pacientes apresentando anormalidades nos testes de função pulmonar no estágio crônico. Outras diversas complicações podem ser observadas, como acometimento renal (mais comum em pacientes mais velhos e com acometimento renal prévio), envolvimento e sequelas geniturinárias (erosões penianas em fase aguda e adesão peniana em estágio crônico), envolvimento hepático e implicações psiquiátricas (TEPT e piora de condições pré-estabelecidas) (Shanbhag et al., 2020; Arora et al., 2021).

4. Conclusão

A Síndrome de Steven-Johnson/necrólise tóxica epidérmica (SSJ) é uma condição rara, com comprometimento cutâneo exacerbado e com alta taxa de mortalidade, porém, ainda carece de mais pesquisas, para que o quadro seja completamente elucidado, não apenas no que tange ao diagnóstico, mas também à etiologia, às diversas apresentações clínicas e complicações, e, especialmente, sobre o tratamento a ser empregado na vigência e após o quadro.

É importante destacar que, embora a apresentação mucocutânea seja a condição clínica que desperta a hipótese diagnóstica, a condução do quadro deve sempre envolver uma equipe multidisciplinar, contando com médicos dermatologistas, oftalmologistas, ginecologistas e, ainda, outras especialidades, além dos demais profissionais da área da saúde, em busca da atenção integral e individualizada ao paciente, evitando que danos se perpetuem ao longo da vida.

Referências

- Acar, A., Yoldas, A. H., Turk, B. G., Karaarslan, I., Sagduyu, I. E., Ceylan, C., Unal, I., & Ozturk, G. (2022). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: 11-year Demographic Clinical and Prognostic Characteristics. *Indian journal of dermatology*, 67(1), 12–18. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_671_21
- Arora, R., Pande, R. K., Panwar, S., & Gupta, V. (2021). Drug-related Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(5), 575–579. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23826>

- Ayele, B. A., Ali, K., & Mulatu, E. (2021). Toxic epidermal necrosis associated with phenobarbitone: a case report and brief review of the literatures. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 17(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00589-4>
- Coias, J., Abbas, L. F., & Cardones, A. R. (2019). Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: a Review and Update. 8(4), 219–233. <https://doi.org/10.1007/s13671-019-00275-0>
- Frantz, R., Huang, S., Are, A., & Motaparathi, K. (2021). Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina*, 57(9), 895. <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>
- Frey, N., Bircher, A., Bodmer, M., Jick, S. S., Meier, C. R., & Spoenlin, J. (2018). Antibiotic Drug Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Population-Based Case-Control Study. *The Journal of investigative dermatology*, 138(5), 1207–1209. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.015>
- Hasegawa, A., & Abe, R. (2020). Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research*, 9, 612. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>
- Kanagarajan, A., Murthy, A. B., Moni, P. K., & Palanivel, N. (2023). Clinicoetiologic Study of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Spectrum and the Correlation of SCORTEN with Prognosis. *Indian journal of dermatology*, 68(1), 25–33. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_783_22
- Middendorf, M. M., Busaileh, A. Z., Babakhani, A., & Marik, P. E. (2019). Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: treatment with low-dose corticosteroids, vitamin C and thiamine. *BMJ Case Reports*, 12(11), e230538. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230538>
- Noe, M. H., & Micheletti, R. G. (2020). Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinics in Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016>
- Petukhova, T. A., Maverakis, E., Ho, B., & Sharon, V. R. (2016). Urogynecologic complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Presentation of a case and recommendations for management. *JAAD Case Reports*, 2(3), 202–205. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2016.03.006>
- Puri, P., Aslam, Z. M., Komal, F., Prachi, F., Sardana, P., & Chitkara, A. (2023). Phenytoin-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Overlap in Focus: A Case Report. *Cureus*, 15(9), e46075. <https://doi.org/10.7759/cureus.46075>
- Shanbhag, S. S., Chodosh, J., Fathy, C., Goverman, J., Mitchell, C., & Saeed, H. N. (2020). Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11, 204062231989446. <https://doi.org/10.1177/2040622319894469>
- Sotozono, C., Ueta, M., & Kinoshita, S. (2021). Japan: Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657327>
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
- Tóth, G., Lukács, A., Schirra, F., Gábor László Sándor, Killik, P., Otto Alexander Maneschg, Zoltán Zsolt Nagy, & Nóra Szentmáry. (2023). Ophthalmic Aspects of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Narrative Review. *Ophthalmology and Therapy*, 12(4), 1795–1811. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00725-w>
- Wang, L., Varghese, S., Bassir, F., Lo, Y. C., Ortega, C. A., Shah, S., Blumenthal, K. G., Phillips, E. J., & Zhou, L. (2022). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review of PubMed/MEDLINE case reports from 1980 to 2020. *Frontiers in medicine*, 9, 949520. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.949520>
- Watson, P., Lamiaux, M., Lebas, D., & Modiano, P. (2023). Stevens-Johnson syndrome induced by lacosamide: A rare adverse reaction. *Annales de dermatologie et de venereologie*, 150(3), 223–224. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2022.12.001>
- Wattanachai, P., Amornpinyo, W., Konyoung, P., Purimart, D., Khunarkornsiri, U., Pattanacheewapull, O., Tassaneeyakul, W., & Nakkam, N. (2023). Association between HLA alleles and beta-lactam antibiotics-related severe cutaneous adverse reactions. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1248386. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1248386>
- Yan, Q., Liu, X., Lei, H., Liu, R., & Hu, Y. (2023). Analysis of clinical features of oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1232969>
- Yoo, H. W., Kim, H. Y., Shin, K., & Kim, S. H. (2022). Clinical characteristics of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A single-center study. *Asia Pacific allergy*, 12(2), e17. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2022.12.e17>