

Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva*

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Intensive Care Medicine

Ana Carolina Pedigoni Bulisani¹; Giselle Domingues Sanches¹; Helio Penna Guimarães^{2,3,4};
Renato Delascio Lopes²; Letícia Sandre Vendrame^{2,4,5}; Antonio Carlos Lopes^{4,6}

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas graves, com potencial para morbidade e mortalidade elevadas acometendo a pele e a membrana mucosa necessitando de cuidados de medicina intensiva. O objetivo deste artigo foi apresentar revisão da literatura sobre SSJ e NET.

CONTEÚDO: Este artigo revisa os conceitos básicos, diagnóstico, quadro clínico e o princípio de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva da SSJ e NET.

CONCLUSÕES: Estas doenças caracterizam emergências dermatológicas e seu adequado manuseio e cuidado deve fazer parte do conhecimento rotineiro do médico intensivista

Unitermos: Medicina Intensiva; Necrólise Epidérmica Tóxica, Stevens Johnson

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The Stevens Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are important skin and mucosal lesions that need intensive care treatment. The aim of this article is to show a literature review about SJS and TEN.

CONTENTS: This article reviews the concepts, diagnostic topics, clinical presentation and the principle of basic treatment in Intensive Care Unit for SJS and TEN.

CONCLUSIONS: These illnesses are characterized as dermatological emergencies and its adequate management and cares must be part of the routine knowledge of the intensive care doctors.

Key Words: Intensive Care Medicine; Stevens Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis,

1. Médica Especializanda da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP/EPM.
2. Médico Diarista da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP/EPM e Coordenador do Núcleo de Estudos em Emergências Clínicas NEEC - Disciplina de Clínica Médica- UNIFESP/EPM.
3. Médico da Divisão de Pesquisa do instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
4. Título de Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB-AMB.
5. Médica Coordenadora da UTI da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP/EPM
6. Professor Titular da Disciplina de Clínica Médica da UNIFESP/EPM.

Apresentado em 23 de maio de 2006
Aceito para publicação em 04 de julho de 2006

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Clínica Médica-Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP-EPM

Endereço para correspondência:
Dra. Ana Carolina Pedigoni Bulisani
Av. Napoleão de Barros, 715, 3 andar
Hospital São Paulo-UNIFESP-EPM
Fone (11) 55764302
E-mail: bulicaro@yahoo.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2006

INTRODUÇÃO

Em 1922, Stevens e Johnson descreveram dois pacientes com erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, mucosa oral inflamada e conjuntivite purulenta grave^{1,2}, quadro denominado de eritema multiforme (EM); em 1950, esse quadro foi dividido em duas categorias: eritema multiforme minor (Von Hebra) e eritema multiforme major (EMM), também conhecido como síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Desde 1983, o epônimo de Stevens Johnson passou a ser usado como sinônimo de EMM.

Em 1993, Bastuji e Roujeau propuseram que EMM e SSJ eram doenças distintas e sugeriram que a denominação de eritema multiforme deveria ser restrita para pacientes com lesões em alvo ou pápulas edematosas, com ou sem lesões mucosas; a denominação de SSJ deveria ser usada como síndrome caracterizada

por erosões mucosas, bolhas pequenas e lesões eritematosas ou purpúricas que são diferentes dos alvos clássicos³.

De acordo com esta classificação clínica, SSJ e EMM, passaram a ser consideradas doenças distintas, com lesões mucosas similares e diferentes padrões de lesões cutâneas.

A síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas graves, com potencial para morbidade e mortalidade elevadas acometendo a pele e a membrana mucosa, caracterizada por exantema eritematoso disseminado, com acometimento centrífugo, lesões em alvo, acometimento de mucosa oral, ocular e genital^{1,2,4}.

EPIDEMIOLOGIA

A síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica ocorrem em aproximadamente duas a três pessoas por milhão/ ano na Europa e EUA⁵. Acometem pacientes de todas as idades, raças e sexo, e estão relacionadas principalmente ao uso de fármacos. Nos EUA, os casos tendem a aparecer na primavera e inverno^{1,2}.

Dados brasileiros são escassos em relação à sua prevalência; a SSJ varia de 1.2 a 6 por milhões/ano e a NET, a 0.4 a 1.2 por milhões por ano. Esta síndrome é fatal em 5% dos casos e a NET em 30%⁶. Alguns fatores podem ser predisponentes como comorbidades múltiplas e o uso de medicamentos para tratá-las, idade avançada, susceptibilidade genética e doenças com ativação imune⁷.

Na NET há extensa perda de epiderme, devido a necrose acometendo mais de 30% da superfície corpórea.

PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA

A patogênese básica é uma reação de hipersensibilidade tardia a fármacos. Os três componentes do complemento e imunoglobulina (IgG) depositam-se na junção dermo-epidérmica e em torno dos pequenos vasos da derme. O estado ativado do antígeno leucocitário humano (HLA-DR) expresso nos queratinócitos é similar a outras desordens inflamatórias da pele. As células T CD8+ reconhecem o complexo maior de histocompatibilidade I (MHC-I), modificadas por um antígeno, e produzem lesões de pele de SSJ^{1,2}. A deficiência de glutatona transferase, que está presente em 50% da população, e outros fatores, particularmente uma deficiência qualitativa de outras enzimas podem ter um papel na patogênese da SSJ^{8,9,10}. Na histopatologia

encontra-se necrose em células satélites nos estágios iniciais, progredindo para necrose da epiderme, contrastando com raros infiltrados inflamatórios da derme. A NET apresenta um infiltrado inflamatório menos proeminente e maior destruição epidérmica⁵. No quadro 1 estão apresentados os principais agentes relacionados a SSJ e NET.

Quadro 1 – Principais Agentes Etiológicos Envolvidos^{7,10-14}

Medicações	Sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetoprim, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, alopurinol, penicilinas, sulfassalazina, fenilbutazona, lamotrigina
Virais	Vírus herpes simples (HSV), HIV, coxsackie, <i>influenza</i> , hepatite, varíola, enterovirose, Epstein Bar vírus
Bactérias	Streptococo beta hemolítico do grupo A, difteria, brucelose, micobactérias, micoplasma, tularemia e febre tifóide
Fúngicos	Paracocidiodomicose, dermatofitoses e histoplasmose
Protozoários	Malária e tricomonas
Tumores	Carcinomas e linfomas

ETIOLOGIA

SJS é uma doença causada por hipersensibilidade a imunocomplexos e pode ser desencadeada por distintos fármacos, infecções virais e neoplasia. Em metade dos casos nenhuma etiologia é encontrada: as drogas mais comuns são as sulfonamidas e penicilinas (26%) e o agente infeccioso mais relacionado é o herpes simples vírus (19,7%)^{10,11,12}.

Os fármacos e as neoplasias são associados mais frequentemente nos adultos. Em crianças são relacionadas mais frequentemente as infecções; metade dos pacientes com relato de SSJ tem recente infecção do trato respiratório superior.

As drogas incluem penicilinas, sulfas, fenitoína (e anti-convulsantes relacionados), carbamazepina, nevirapina e outros inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, barbitúricos, inibidores da ciclooxygenase 2 (valdecoxib); as doenças virais relatadas incluem o vírus herpes simples (HSV), HIV, Coxsackie, *influenza*, hepatites, linfogranuloma venéreo, varíola; os agentes bacterianos incluem o streptococo beta hemolítico do grupo A, difteria, brucelose, micobactérias, micoplasma, tularemia, e febre tifóide; paracocidiodomicose, dermatofitoses e histoplasmose são as possibilidades fúngicas. A malária e o tricomonas foram relatados como protozoários. Nas crianças, as enterovirose e Epstein Bar foram identificados. Vários carcinomas e

linfomas também estão associados. Apesar das diversas etiologias, a SJS é considerada idiopática em até 25% a 50% dos casos^{1,2,10,13}.

QUADRO CLÍNICO

O eritema cutâneo pode começar como máculas que se tornam pápulas, vesículas, bolhas, placas de urticária ou eritema confluyente. O centro dessas lesões pode ser vesicular, purpúrico, ou necrótico. A lesão patognomônica tem a aparência em “alvo”; podem evoluir, coalescer, aumentar de tamanho e número; o sinal de Nikolsky pode estar presente (desprendimento da pele com leve fricção, tornando-a desnuda e suscetível à infecção secundária (Figura 1).

Embora as lesões possam ocorrer em qualquer lugar; a face, o pescoço e o tórax são geralmente mais afetados na SSJ e são disseminadas na NET; a mucosa pode apresentar eritema, edema, ulceração e necrose (Figura 2).

Pode estar presente no exame inicial: febre, hipotensão postural, taquicardia, alteração nível de consciência, ulceração de córnea, vulvovaginite/balanite, epistaxe e coma^{1,2,14,15,16}.

O envolvimento ocular pode estar presente em 39% a 61% dos casos¹¹ apresentando complicações que incluem úlcera de córnea, uveíte anterior, panoflmitite.

Também não são raras as aderências gastrintestinais, incontinência urinária, estenose vaginal, necrose tubular renal, insuficiência renal, ulcerações de pele com re-infecção e cicatrizes não estéticas^{1,2}.



Figura 1 – Acometimento da Axila



Figura 2 – Acometimento do Pescoço

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Não há nenhum teste de laboratório que estabeleça qual fármaco causou o eritema, sendo então o diagnóstico empírico. Os testes *de provocação* não são indicados considerando que a exposição ao agente pode desencadear novo episódio grave de SSJ/NET⁵. O hemograma pode revelar leucocitose inespecífica, porém quando presente pode indicar infecção bacteriana sobreposta; a cultura de sangue, urina e ferida são indicadas quando há suspeita de infecção subjacente.

Os níveis séricos do fator de necrose tumoral-alfa, receptor solúvel da IL-2, da IL-6, e da proteína C reativa estão tipicamente elevados nos pacientes com SSJ; no entanto, nenhum destes testes sorológicos é usado rotineiramente para diagnosticar SSJ^{1,2}.

A biópsia da pele é exame complementar definitivo e são resultados da histologia: derme com mínimo infiltrado de células inflamatórias, predomínio de linfócitos T CD4⁺, e necrose da epiderme; a junção derme-epiderme mostra alteração vacuolar a bolhas subepidérmicas. O infiltrado dérmico é superficial e na maior parte perivascular e, na microscopia eletrônica, a conjuntiva revela metaplasia epitelial escamosa, rompimento vascular e reduplicação^{1,2}.

CRITÉRIOS DE GRAVIDADE

Um escore denominado SCORTEN, desenvolvido por Bastuji-Garin e col., que determina as variáveis como fatores preditores do prognóstico e risco de morte dos pacientes com SSJ e NET, está apresentado na tabela 1¹⁷.

Tabela 1 – Critérios de Gravidade para SSJ e NET.

Fatores de risco	Idade > 40 Neoplasia Frequência cardíaca >120 bpm Acometimento da epiderme > 10% Uréia > 28 mg/dL Glicose sérica > 252 mg/dL Bicarbonato < 20mg/dL
Taxa de mortalidade	SCORTEN 0-1 =3,2% SCORTEN 2 = 12,1% SCORTEN 3 = 35,3% SCORTEN 4 = 58,3% SCORTEN 5 ou mais = 90%

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são espectros da mesma doença: são erupções graves reativas a drogas, com uma mortalidade em torno de 30% (particularmente para NET).

Destacam-se como diagnósticos diferenciais as desordens que envolvem a descamação da pele, em particular a síndrome de hipersensibilidade ou o eritema induzido por fármaco com eosinofilia, dermatite exfoliativa por psoríase, dermatite do linfoma, a linfadenopatia angio-imunoblástica, exantemas virais, sífilis secundária, gengivoestomatite herpética, síndrome da pele escaldada estafilocócica, doença enxerto *versus* hospedeiro e vasculite¹⁰.

TRATAMENTO DE SUPORTE

O reconhecimento precoce de reação e a retirada do fármaco é a mais importante ação terapêutica, visto que o atraso pode ser gravemente deletério ao paciente¹⁸. Os pacientes com SJS devem ser admitidos em hospitais capazes de fornecer cuidados intensivos e, se possível, em unidades de queimados (Figuras 3 e 4).



Figura 3 – Acometimento da Mucosa Oral



Figura 4 - Paciente com NET

Os cuidados devem ser efetuados inicialmente com medidas de suporte e sintomáticos: hidratação e reposição de eletrólitos, cuidado especial a vias aéreas, controle de temperatura ambiental, manipulação cuidadosa e asséptica, criação do campo estéril, manutenção do acesso periférico venoso distante das áreas afetadas (nenhuma linha central quando possível!), nutrição oral precoce, anticoagulação, prevenção da úlcera de estresse e administração da medicação para o controle da dor e da ansiedade.

As seqüelas oculares exigem exames diários por um oftalmologista; a lavagem com solução fisiológica e colírios devem ser instilados a cada duas horas, quando necessário, antibióticos tópicos e retirada de sinéquias cirurgicamente podem estar indicado. Podem ser usadas lentes de contato permeáveis para redução da fotofobia e desconforto.

As lesões de pele são tratadas como queimaduras; os anestésicos tópicos são úteis em reduzir a dor das lesões orais. As áreas de pele desnudas devem ser cobertas com compressas de solução fisiológica. As doenças subjacentes e as infecções secundárias devem ser identificadas e tratadas. Apesar das semelhanças, o tratamento do SSJ e pacientes queimados não são idênticos: as queimaduras acontecem em um período muito curto (alguns segundos) e não espalham depois disso; o progresso de SSJ e NET ocorrem durante diversos dias após a admissão hospitalar. A necrose cutânea é mais variável e frequentemente mais profunda nas queimaduras. O edema subcutâneo é uma característica incomum no

SSJ/NET, em contraste com queimaduras, provavelmente por causa de ferimento mais suave dos vasos sanguíneos. Conseqüentemente as exigências fluidas de SSJ/NET são habitualmente 2/3 a 3/4 inferiores aquelas queimaduras que cobrem a mesma área. A regeneração da epiderme é rápida nos pacientes com SSJ-NET⁴.

Nenhum consenso existe sobre os cuidados tópicos: as abordagens podem ser conservadoras ou mais agressivas (desbridamento cirúrgico); os anti-sépticos tópicos são usados. Novas técnicas estão sendo investigadas como a remoção de crostas da cavidade oral e nasal e pulverização com os anti-sépticos, diversas vezes por dia⁴.

A inspeção diária cuidadosa é necessária para monitorar superinfecções secundárias: o uso de antibiótico profilático não é recomendado, especialmente devido indução de resistência; os antimicrobianos são indicados apenas nos casos de infecção urinária ou de infecções cutâneas, bem como se a traquéia e os brônquios forem envolvidos (o que em geral demanda intubação e a ventilação mecânica).

A nutrição enteral precoce e contínua diminui o risco de úlcera de estresse, reduz a translocação bacteriana e a infecção enterogênica; a hipofosfatemia grave é frequente e pode contribuir com alterações no metabolismo e controle da glicemia, além de causar disfunção muscular. Também a proteção gástrica não deve ser esquecida pelo risco associado de sangramento digestivo.

Os cateteres devem ser mudados de local periodicamente; a amostragem bacteriana das lesões de pele é executada no primeiro dia e a cada 48 horas. As indicações para o tratamento antibiótico incluem número aumentado das bactérias cultivadas da pele com seleção de uma única cepa, alteração repentina na temperatura, e/ou deterioração na condição do paciente. O *S. Aureus* é a bactéria principal nos primeiros dias, e as gram-negativas aparecem mais tarde. A profilaxia do tétano deve ser lembrada, considerando as lesões cutâneas "portas de entrada".

A temperatura ambiental deve oscilar entre 30 a 32° C a fim de reduzir as perdas calóricas através da pele; a perda de calor pode também ser limitada elevando a temperatura de banhos anti-sépticos para 35 a 38° C e utilizando os protetores de calor, as lâmpadas infravermelhas, e camas *ar-air-fluidized*.

O tromboembolismo é uma importante causa de morbidade e mortalidade, logo a anticoagulação profilática eficaz com heparina é recomendada durante a hospi-

talização embora resulte em sangramento aumentado da pele, apesar de geralmente limitado.

O suporte emocional e psiquiátrico não deve ser esquecido. Os hipnóticos tais como o diazepam e opióides à base de morfina podem ser usados se a condição ventilatória permitir⁴.

SUPRESSÃO

A eficácia dos fármacos usados em alguns casos clínicos é de difícil avaliação: as imunoglobulinas, a ciclosporina, a ciclofosfamida, a pentoxifilina, e a talidomida, por via venosa, foram avaliadas, ainda sem real comprovação de sucesso⁴.

Embora não tenham sido realizados estudos aleatórios, diversas revisões concluíram que os esteróides não encurtam o tempo de doença e ainda podem aumentar as complicações, como infecções. Neste cenário, a maioria de autores hoje não recomenda o uso rotineiro de esteróides sistêmicos no tratamento do SSJ e NET, ainda que alguns centros defendam um pulso precoce dos esteróides em pacientes selecionados⁴.

O uso de imunoglobulina (IMG) aparece como estratégia promissora, porém nenhum efeito foi observado na progressão do desprendimento ou na velocidade de renovação ou reconstrução da epiderme. Estes resultados porém são insuficientes para suportar seu uso rotineiro no tratamento de pacientes com SSJ/NET¹⁹. Alguns estudos defendem o benefício da plasmaférese para o tratamento de SSJ/NET, entretanto em estudo clínico aberto (oito pacientes consecutivos com controles históricos), a "troca do plasma" não alterou significativamente a mortalidade e o tempo de hospitalização²⁰.

A ciclofosfamida também foi avaliada em oito pacientes com SSJ e NET tratados somente por ciclofosfamida; todos sobreviveram⁴, porém foram relatados alguns casos de SSJ e NET induzidos por ciclofosfamida.

A ciclosporina e a talidomida receberam também a atenção enquanto um fármaco útil para um tratamento, entretanto; investigações adicionais são necessárias para avaliar o seu real valor^{6,19}.

A N-acetilcisteína pode reduzir o valor sérico de algum fármaco e seus metabólitos *in vitro*, bem como a produção de TNF-alfa e de IL-1, porém não há evidência clínica para seu uso. Uma experimentação aleatória mostrou a falta da eficácia da N-acetilcisteína para a prevenção de reações de hipersensibilidade ao sulfametoxazol-trimetoprim nos pacientes com HIV^{4,21}.

PROGNÓSTICO

As lesões de pele geralmente não deixam cicatrizes, mas lesões de mucosa podem ser uma complicação tardia, podendo causar sangramentos e estreitamentos dos locais afetados⁴. Os pacientes devem evitar exposição futura ao agente implicado na ocorrência de SSJ.

CONCLUSÃO

SSJ e NET caracterizam emergências dermatológicas freqüentes isoladas ou associadas a outras doença e o conhecimento de seu adequado manuseio e cuidados deve fazer parte da rotina das unidades de terapia intensiva.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Cynthia Clabunde dos Santos e Regina Dantas Jales pela colaboração.

REFERÊNCIAS

- Disponível em: <http://www.sjsupport.org/> . Consultado em 15 de abril de 2006.
- Disponível em: <http://www.emedicine.com/oph/topic268.htm>. Consultado em 15 de abril de 2006.
- 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;129:92-96.
- Ghislain PD, Roujeau JC - Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J, 2002;8:1087-1108.
- Fritsch PO, Sidoroff A - Drug induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Am J Clin Dermatol, 2000;1:349-360.
- Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al - Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet, 1998;352:1586-1589.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al - Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med, 1995;333:1600-1607.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al - Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). Incidence and drug etiology in France 1981-1969. Arch Dermatol, 1990;126:37-42.
- Sullivan JR, Shear NH - Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. Clin Geriatr Med, 2002;18:21-42.
- Bachot N, Roujeau JC - Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. Am J Clin Dermatol, 2003;4:561-572.
- 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;25:965-972.
- Gomez-Criado MS, Ayani I, Leon-Colombo T et al - Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and phenytoin. Factors linked to a higher risk. Rev Neurol, 2004;15:1056-1060.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC et al - Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol, 1987;123:1160-1165.
- Rzany B, Schmitt H, Schopf E - Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. Acta Derm Venereol, 1991;71:171-172.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L et al - Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme marjuri, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol, 2002;138:1019-1024.
- Wolkenstein P, Revuz J - Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. Drug Saf, 1995;13:56-68.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al - Scortsen: a severity-of illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol, 2000;115:149-153.
- Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H et al - Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol, 2000;136:323-327.
- Bachot N, Revuz J, Roujeau JC - Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. Arch Dermatol, 2003;139:33-36.
- Furubacke A, Berlin G, Anderson C et al - Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? Intensive Care Med, 1999;25:1307-1310.
- Walmsley SL, Khorasheh S, Singer J et al - A randomized trial of N-acetylcysteine for prevention of trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity reactions in Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis (CTN 057). Canadian HIV Trials Network 057 Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1998;19:498-505.