

MANEJO DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA, SECUNDÁRIA AO USO DE LAMOTRIGINA: UM RELATO DE CASO

Ananda Oliveira Rodrigues¹
Caio Henrique Lopes e Silva²
Gabriel Oliveira Fonseca³
Juliana Caetano Campana⁴

RESUMO: A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são condições dermatológicas raras, porém com alta morbimortalidade. Os mecanismos patogênicos ainda não foram completamente esclarecidos, mas sabe-se que uma ampla variedade de medicamentos pode desencadear essas patologias, como anticonvulsivantes, antibióticos, analgésicos, antidepressivos, entre outros. A apresentação clínica da SSJ/NET é marcada pelo desenvolvimento de lesões cutâneas extensas que progridem com vesículas e bolhas, acometendo principalmente face e tórax, sendo antecedidas por sintomas gripais inespecíficos. As mucosas oral, ocular e genital são frequentemente afetadas, levando a complicações nutricionais e urinárias. Tendo em vista que ainda não existem protocolos para lidar com o paciente com SSJ e/ou NET, o presente trabalho objetiva relatar o manejo de um caso ocorrido no interior de Minas Gerais, desencadeado pelo uso de lamotrigina. Trata-se de uma paciente de 24 anos, do sexo feminino, que buscou o serviço de saúde por um quadro de sintomas gripais e sintomas iniciais de conjuntivite, seguidos de odinofagia, disúria e lesões vesicobolhosas dolorosas nas palmas das mãos e plantas dos pés. O diagnóstico dessas farmacodermias é baseado em uma anamnese minuciosa, buscando sinais e sintomas característicos e história recente de contato com algum agente causador. Novas pesquisas são necessárias nessa área, considerando que o tratamento ainda é controverso na literatura e faltam pesquisas que consolidem o manejo adequado dessa condição potencialmente fatal.

1055

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólise epidérmica tóxica. Lamotrigina. Reações adversas.

ABSTRACT: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare but serious and potentially fatal dermatological conditions. The pathogenic mechanisms have not yet been completely clarified, but it is known that a variety of drugs can trigger these pathologies, such as antibiotics, anticonvulsants, analgesics, antiretrovirals, antidepressants, among others. The clinical presentation of SJS/TEN is marked by the development of extensive skin lesions that progress to vesicles and blisters, mainly affecting the face and chest, preceded by non-specific flu-like symptoms. The oral, ocular and genital mucous membranes are often affected, leading to nutritional and urinary complications. As there are still no protocols for dealing with patients with SJS and/or TEN, the present work aims to report the management of a case, triggered by the use of lamotrigine. This is a female patient, aged 24, who sought the health service due to flu-like symptoms, followed by odynophagia, dysuria and painful vesiculobullous lesions on the palms of her hands and soles of her feet. The diagnosis is based on a thorough anamnesis, looking for frequent signs and symptoms and a recent history of contact with some agent causing these pathologies. New research is needed in this area, considering that the treatment is still controversial in the literature and there is a lack of research that consolidates the management of this potentially fatal condition.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome. Toxic Epidermal Necrolysis. Lamotrigine. Side effects.

¹ Graduanda em medicina pela Fundação Universidade de Itaúna.

² Cirurgião-Dentista, graduado pela Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Graduando em medicina pela Fundação Universidade de Itaúna.

⁴ Graduanda em medicina pela Fundação Universidade de Itaúna.

I. INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são reações mucocutâneas graves, sendo a maioria induzida por medicamentos. Essas condições apresentam morbimortalidade elevada, com taxa de mortalidade global média de 30%. As estimativas de incidência para síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e SSJ/NET variam de dois a sete casos por milhão de pessoas por ano (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

Essas patologias são caracterizadas por acometimento da pele e das mucosas oral, ocular e genital, com extensa necrose e descolamento da epiderme. A diferenciação entre SSJ e NET é baseada na porcentagem da superfície corporal afetada. A SSJ é menos grave e acomete até 10% da superfície corporal, enquanto a NET atinge 30% ou mais. Quando o acometimento está entre 10-30%, existe uma sobreposição entre os dois distúrbios (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

Alguns indivíduos parecem estar mais suscetíveis ao desenvolvimento da SSJ e NET, como pacientes com neoplasias hematológicas, doenças autoimunes, infectados pelo HIV e pacientes expostos à radioterapia. Fatores genéticos como alguns tipos de antígenos leucocitários humanos (HLA) e polimorfismos genéticos podem conferir risco aumentado em pacientes que fazem uso de algumas drogas (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

1056

Infecções por *Mycoplasma Pneumoniae*, *Herpes simplex* e *Coxsackie* foram descritas como possíveis gatilhos da síndrome de Stevens-Johnson, principalmente em crianças. Além disso, em cerca de um terço dos casos, não foi estabelecida uma causa definida (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

O principal desencadeador da síndrome é o uso de medicamentos, sendo que os sintomas aparecem nas primeiras 8 semanas de tratamento, mais comumente nos primeiros 15 dias. Vale ressaltar que a volta do uso do fármaco após a primeira exposição pode ocasionar a volta da síndrome em até 48 horas (HIGH, 2022). As principais drogas desencadeadoras são o alopurinol, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e alguns antibióticos, como sulfametoxazol, e, menos comumente, as penicilinas. A lamotrigina pode evoluir com reações cutâneas adversas em 8,3% dos pacientes e em 0,04% dos pacientes pode haver o desenvolvimento de SSJ/NET (PARVEEN, et al., 2013; HIGH, 2022; LEE, et al., 2023).

Apresentamos um caso de uma paciente jovem que desenvolveu SSJ/NET após 2 semanas em uso de Lamotrigina, droga utilizada no tratamento de epilepsia e de distúrbios do humor.

2. RELATO DE CASO

Paciente de 24 anos, sexo feminino, iniciou o uso de Neural[®], para tratamento de distúrbio do humor, medicamento que tem como princípio ativo a Lamotrigina. Na primeira semana utilizou 25mg/dia, na segunda semana passou para 50mg/dia e já começou a apresentar prurido leve em nariz, braços e região anal. Na terceira semana, fez uso de 75mg/dia por 2 dias, sendo que no primeiro dia apresentou dor de garganta, que evoluiu com hiperemia e petéquias em região de palato mole e ardência e lacrimejamento em ambos os olhos no segundo dia.

No terceiro dia, a paciente descontinuou o uso do medicamento, porém seguiu evoluindo com piora da odinofagia, dificuldade de deglutição, coriza, secreção amarelada nos olhos e lesões e edema na região dos lábios. No dia seguinte surgiram lesões em região de mucosas oral e genital, com surgimento de doença hemorroidária e rash cutâneo nas mãos e nos pés. Já no 5^o dia a paciente procurou atendimento médico, pois estava com dispneia aos mínimos esforços; disúria leve; disfagia e odinofagia intensas, até mesmo para engolir a própria saliva; e limitação de mobilidade das mãos, devido à dor intensa.

Ao exame físico, a paciente estava em regular estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, corada, hidratada, anictérica, acianótica, afebril, taquicárdica, eupneica e normotensa. Apresentava ainda rash cutâneo nos membros superiores e inferiores, lesões vesicobolhosas nas palmas das mãos e plantas dos pés, além de candidíase oral severa, edema e lesões bolhosas dolorosas nos lábios, com diminuição da amplitude da abertura da boca. As hipóteses diagnósticas iniciais foram farmacodermia e síndrome mão-pé-boca, sendo a primeira confirmada pelo histórico de uso recente de Lamotrigina.

Posteriormente, foram solicitados exames laboratoriais para investigação de outras infecções oportunistas. Além da candidíase oral, foram detectadas infecção do trato urinário (ITU), candidíase vaginal e candidíase do trato urinário.

Visando reduzir a evolução do quadro, foi aplicada prednisona IV por 2 dias, porém o quadro seguiu se agravando, com piora das lesões genitais, desencadeando disúria severa; dificuldade de deambulação, devido às lesões bolhosas nas plantas dos pés; disseminação das lesões vesiculares para regiões de face e tronco; dermatite seborreica em couro cabeludo; epistaxe; e piora da disfagia e da odinofagia. Sendo assim, optou-se por realizar pulsoterapia com prednisona por 3 dias, obtendo uma regressão da evolução do quadro, seguindo com o uso de prednisona IV até a melhora das lesões na boca, com posterior diminuição gradual do medicamento para desmame.

Para analgesia foram administrados Dipirona Sódica e Cloridrato de Tramadol, inicialmente, porém, como a dor estava cada vez mais intensa, optou-se pela associação de Dipirona e Cloridrato de Nalbufina até sua redução, realizando, então, o desmame da Nalbufina e substituindo-a pelo Tramadol. Além disso, durante os dias em que a paciente apresentou disúria severa, foi usada Xylocaína[®] pomada antes da micção e água fria com auxílio de um chuveirinho durante a atividade miccional, visando evitar a passagem de sonda vesical.

Considerando que havia candidíase desde a mucosa oral até o trato urinário, foi feito uso de Fluconazol intravenoso (IV) por 7 dias. Para o tratamento da ITU foi utilizada Ceftriaxona Sódica IV por 12 dias. Também foi feita reposição hidroeletrólítica da paciente, além de terem sido administrados antiácidos, antieméticos, antitrombolíticos.

Para o tratamento dos lábios, inicialmente foi utilizada a sulfadiazina de prata, porém houve piora severa das lesões e formação de crostas de sangue. A medicação, então, foi trocada pela vitamina E, mas ainda sem resultado satisfatório, já que os lábios da paciente sangravam muito, atrapalhando a cicatrização. Posteriormente, optou-se pelo uso da pomada Omcilon-A Orabase[®] 1mg/g por 10 dias, que tem como princípio ativo a Triancinolona Acetonida, obtendo melhora na cicatrização dos lábios. Por fim, foi feita a substituição da pomada de Triancinolona pela Aquaphor[®], finalizando a cicatrização labial.

1058

A mucosa oral evoluiu com gengivite e mucosite, distúrbio extremamente doloroso e moroso de ser tratado. Optou-se pela realização de bochechos com ingesta da nistatina oral, por 10 dias durante a internação. Outra medida importante no tratamento oral foi a higienização bucal, visando evitar o surgimento de infecções oportunistas através das lesões orais. Inicialmente, a higienização foi feita apenas com bochecho com enxaguante bucal de Digliconato de Clorexidina a 0,12%. Com a diminuição das dores, além de continuar o uso de Clorexidina, foi estimulada a passagem de fio dental 1 vez ao dia e escovação com pasta dental sem sabor com o auxílio de uma gaze, a fim de evitar agredir a mucosa oral, obtendo melhora significativa na gengivite com essa estratégia.

No 4º dia de tratamento, como a paciente ainda não estava conseguindo deglutir e continuava a desnutrição e desidratação, foi passada uma sonda nasoentérica (SNE), a fim de nutrir a paciente para uma recuperação melhor e mais rápida. Após 1 semana com a sonda, a paciente já estava conseguindo se alimentar com comida pastosa, então foi ofertada suplementação líquida e retirada da sonda 2 dias depois.

Em relação à mucosa genital, a higienização foi realizada com sabonete íntimo neutro e água corrente, a fim de evitar novas infecções oportunistas. Quanto ao tratamento das lesões na região, inicialmente utilizou-se sulfadiazina de prata, com piora severa das lesões, optando-se pela troca pela vitamina E, que mostrou resultado satisfatório. Após a cicatrização de grande parte das lesões, foi utilizado creme vaginal de nistatina para tratamento da candidíase vaginal e, externamente, utilizou-se gel hidratante vaginal para término da cicatrização das lesões.

Para os olhos foi feita limpeza com soro fisiológico 0,9%, retirando o excesso de sal ao redor dos olhos com água mineral, a fim de evitar irritação da pele. Também foi feita aplicação de Hyabak[®], um colírio com função de lubrificação e umedecimento oculares. Para a mucosa nasal, foi utilizada solução nasal de cloreto de sódio 0,9% e vitamina E, sendo posteriormente substituídos por Maxidrate[®] gel nasal, a fim de hidratar e finalizar a recuperação da mucosa nasal.

Em relação à pele, a limpeza foi realizada com sabonete de glicerina nas áreas menos afetadas e óleo de limpeza corporal nas áreas mais acometidas. O tratamento da região, consistiu apenas em hidratação intensa com hidratante corporal para peles sensíveis e extremamente secas e sem ureia, já que esse componente pode causar ardência nos locais lesionados. Para o tratamento da dermatite seborreica no couro cabeludo foi utilizado shampoo anticaspas microesfoliante com lipohidroxiácido (LHA) e ácido salicílico, até a eliminação do quadro.

1059

Após 15 dias de internação, a paciente apresentava bom estado geral, já estava deambulando sozinha, não apresentava mais lesões cutâneas na região do couro cabeludo e na face, somente as regiões oral e perioral ainda apresentavam dor moderada, devido à mucosite. Na região do tronco, membros superiores e inferiores, as lesões já estavam em fase de cicatrização e, devido à hidratação intensa, houveram poucas descamações. As mãos, apesar de terem descamado, já estavam em fase cicatrização e os pés estavam começando a descamar. Por fim, iniciou-se um processo de perda das unhas, tanto das mãos quanto dos pés com infecção de algumas unhas dos pés, sendo necessário o uso tópico de Mupirocina 20mg/g em volta das unhas afetadas.

Alguns exames realizados durante a internação estão descritos a seguir:

Dia 1 - Hemoglobina (Hb): 13,8 g/dL | Global de leucócitos (GL): 7.200/mm³ | Plaquetas (Pq): 165.000/mm³ | PCR: 51,5 mg/dL | Gama-glutamyl-transpeptidase (GGT): 18 U/L | Bilirrubinas totais: 0,59 mg/dL (Bilirrubina direta: 0,16mg/dL) | Potássio (K): 3,5 mEq/L | Sódio

(Na): 140 mEq/L | TGO: 15 U/L | TGP: 17 U/L | Creatinina (Cr): 0,9 mg/dL | Ureia (U): 16 mg/dL | HBSAg: negativo | HIV: negativo | VDRL: negativo | EAS (Proteínas totais: 0 / Hemoglobina (Hb): 0 / Leucócitos: 10 por campo / Gram: sem bactérias).

Dia 2 - Cálcio (Ca): 1,2 mg/dL | HCV: negativo | LAC: 13 mg/dL | PCR: 165 mg/dL | Na: 140 mEq/L | Cr: 0,7 mg/dL | U: 20 mg/dL | Hb: 12,7 g/dL | GL: 5.500/mm³ | Pq: 166.000/mm³.

Dia 5 - Hb: 12 g/dL | GL: 5.100/mm³ | Pq: 257.000/mm³ | PCR: 16,4 mg/dL | Magnésio (Mg): 1,8 mg/dL | Fósforo (P): 3,3 mg/dL | K: 4,0 mEq/L | Na: 143 mEq/L | Cr: 1,0 mg/dL | U: 40 mg/dL.

Dia 10 - Hb: 12,3 g/dL | GL: 10.200/mm³ | Pq: 375.000/mm³ | PCR: 43 mg/dL | Mg: 1,6 mg/dL | K: 4,1 mEq/L | Na: 139 mEq/L | Cr: 0,7 mg/dL | U: 29 mg/dL | LAC: 9,9 mg/dL

A paciente foi enviada para casa com receita de Tramadol 50mg de 6/6h e Dipirona 1G de 6/6h, intercalados, para alívio da dor; suplementação oral por 30 dias, para auxiliar na recuperação e indicação de dieta pastosa enquanto a dificuldade na mastigação persistisse; Nistatina oral por mais 10 dias; Aquaphor[®], para hidratação e recuperação labial; Maxidrate[®], para hidratação da mucosa nasal; Hyabak[®], para hidratação dos olhos; Nistatina creme vaginal por 14 dias; Hidrafemme[®], para hidratação da região genital; Bactroban[®], para tratamento de infecção periungueal; reposição de vitaminas com Pantogar Resist Silício[®], para auxiliar na crescimento das unhas; desmame gradual de Prednisona com 15mg até completa cicatrização dos lábios, 10mg na semana seguinte, seguido de 5mg na penúltima semana e 2,5mg na última; e orientação para laserterapia e hidratação intensa das áreas da pele com lesões em cicatrização.

1060

3. DISCUSSÃO

3.1. Patogênese

Os mecanismos patogênicos que causam danos à pele na síndrome de Stevens Johnson e na necrólise epidérmica tóxica ainda não foram completamente elucidados. Alguns estudos sugerem a ocorrência de uma reação citotóxica mediada por linfócitos em oposição aos queratinócitos, levando-os à morte celular. Outros estudos ainda revelaram que as células T citotóxicas são típicas do medicamento, limitado ao antígeno leucocitário humano de classe I e dirigido contra o medicamento, e não contra um metabólito reativo (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006; PICHLER, 2023).

Dessa forma, os fármacos podem induzir o sistema imune a agir contra o complexo principal de histocompatibilidade classe I e contra o receptor de células T. Isso gera um aumento

progressivo de células T citotóxicas específicas de drogas que causam apoptose dos queratinócitos, por meio do recrutamento de células que secretam mediadores inflamatórios que levam à morte celular, como a granulicina (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

3.2. Apresentação clínica

A síndrome apresenta um conjunto de manifestações clínicas importantes, como febre alta, sintomas gripais, mialgia, fotofobia, coceira e/ou queimação conjuntival e odinofagia. Esses sintomas precedem em 1 a 3 dias o aparecimento das lesões mucocutâneas (HIGH, 2022).

Normalmente, essas lesões iniciam-se como máculas coalescentes eritematosas com centro purpúrico e bordas mal definidas. Elas normalmente surgem na região da face e do tórax e se disseminam para outras regiões do corpo posteriormente, sendo que a palma das mãos, a planta dos pés e o couro cabeludo raramente são afetados (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

Devido ao estado inflamatório, a dor e a sensibilidade cutânea podem estar aumentadas. Com a progressão da doença, ocorre o aparecimento de vesículas e bolhas e, consecutivamente, a pele começa a descamar. O sinal de Asboe-Hansen e de Nikolsky podem estar presentes, contudo, diferentemente do pênfigo, o sinal de Nikolski só aparece nas áreas afetadas (HIGH, 2022).

1061

A mucosa, por sua vez, é acometida em 90% dos casos. Muito frequentemente, a mucosa oral é lesionada, havendo erosões dolorosas e hemorrágicas, revestidas por uma camada branco-acinzentada. Vale ressaltar que a mucosa da faringe fica comprometida em quase todos os pacientes, ao contrário do que se observa na mucosa esofágica e intestinal. Devido a presença de mucosite, estomatite e faringite, a ingestão oral é comprometida, podendo desencadear desidratação e desnutrição do paciente (HIGH, 2022).

A agressão à mucosa ocular ocorre em 80% dos casos, sendo a conjuntivite grave com secreção purulenta a alteração mais comum. Outra mucosa frequentemente acometida é a do trato genital, sendo a uretrite uma manifestação presente em dois terços dos casos, podendo levar à retenção urinária. Além disso, pode haver vaginite erosiva ou ulcerativa, associada a sinéquias vaginais e bolhas vulvares (HIGH, 2022; BULISANI, et al., 2006).

3.3. Diagnóstico

Ainda não há, na literatura, critérios diagnósticos mundialmente aceitos e os achados histológicos não são específicos para o diagnóstico. Em contrapartida, devemos indagar

síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica na presença de pródromo de erupção cutânea dolorosa de rápida progressão; doença febril de início agudo e mal-estar; história sugestiva de exposição a medicamentos ou doença febril; máculas eritematosas, lesões em alvo ou eritema difuso, progredindo para vesículas e bolhas; sinal de Nikolsky positivo e/ou "sinal de propagação de bolha"; necrose e descamação da epiderme em vários graus; mucosites oral, ocular e/ou genital, com erosões dolorosas da mucosa (HIGH, 2022).

A primeira atitude a ser tomada deve ser a retirada do medicamento causador, para que haja um melhor prognóstico para o paciente. Uma anamnese detalhada, associada às informações na literatura sobre os fármacos que podem desencadear SSJ/NET, corroboram a hipótese diagnóstica e ajudam a identificar o agente causador do distúrbio. É importante frisar que o escalonamento rápido da dose medicamentosa está frequentemente relacionado ao aumento do risco de lesões cutâneas e, conseqüentemente, a um quadro mais grave (HIGH, 2022; PARVEEN, et al., 2013).

Ainda que não exista critérios diagnósticos, a criação de uma ferramenta, nomeada de ALDEN, contribui para a análise da relação entre a causalidade medicamentosa e o aparecimento da síndrome/necrólise. Cada fármaco recebe uma pontuação, baseada nos seguintes parâmetros: história prévia de exposição ao mesmo medicamento, com ou sem reação; presença do medicamento além da fase de progressão da doença; atraso de tempo desde a ingestão inicial do medicamento até o início da reação; notoriedade de medicamentos como causa de SSJ/NET, com base em estudos anteriores; probabilidade de presença da droga no corpo no dia índice; presença ou ausência de outras causas etiológicas (HIGH, 2022).

A pontuação é interpretada da seguinte forma: se a droga recebe 6 pontos ou mais, ela se enquadra na categoria muito provável de ter desencadeado SSJ/NET; se recebe de 4 a 5 pontos, na categoria provável; se recebe de 2 a 3 pontos, categoria improvável; e de 0 a 1, categoria muito improvável (HIGH, 2022).

Em relação aos exames laboratoriais e de imagem dos pacientes com suspeita de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, são realizados hemograma com painel metabólico diferencial, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa; culturas fúngicas e bacterianas de sangue, feridas e lesões de mucosas; e radiografia de tórax, devido ao alto risco de pneumonia e pneumonite intersticial. Além disso, como mencionado antes, o exame histopatológico de rotina e a imunofluorescência direta não confirmam o diagnóstico, porém

contribuem para excluir condições que possam mimetizar a SSJ/NET, auxiliando no diagnóstico (HIGH, 2022).

No caso apresentado, devido à minuciosa anamnese, não foi necessário realizar exames histopatológicos ou de imunofluorescência. Além disso, como a paciente não apresentou alterações à ausculta respiratória, também não foram solicitados exames de imagem do tórax. Apenas os exames laboratoriais citados no relato de caso foram realizados. Através deles foi possível excluir outras comorbidades, como HIV e hepatite B, além de evidenciar valores elevados de PCR, um marcador de inflamação, que atingiu um pico de 165 mg/dl no segundo dia de internação.

3.4. Sequelas

A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica podem deixar sequelas cutâneas, psicológicas, pulmonares, oculares e mucosas nos pacientes. As sequelas cutâneas podem afetar até 80% dos pacientes acometidos, podendo ocorrer aumento da queda capilar diária, prurido e dor crônicos, linhas de Beau e onicomadese (LEE, et al., 2023).

Em relação às sequelas psicológicas, podem ocorrer transtorno de ansiedade generalizada, transtorno depressivo e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Muitos pacientes relataram medo de tomar medicamentos após o acometimento por SSJ/NET e outros deixaram de tomar medicações para condições médicas que já haviam sido diagnosticadas previamente (LEE, et al., 2023).

Os pulmões também podem ser afetados, mesmo em pacientes assintomáticos, apresentando resultados anormais em testes de função pulmonar (TFP). Podem ocorrer bronquiolite/bronquite crônica, bronquiectasia e distúrbios obstrutivos, podendo persistir por até 1 ano (LEE, et al., 2023).

Além disso, grande parte dos pacientes podem ficar com sequelas oculares, porém apenas 17% desenvolvem sequelas graves. As sequelas podem incluir fotofobia, olho seco, triquíase, neovascularização da córnea, ceratite, simbléfaro, alterações nas margens da pálpebra, cicatrizes na córnea e cegueira (LEE, et al., 2023).

Quanto à mucosa oral, as possíveis sequelas são desconforto bucal, xerostomia, gengivite, doença periodontal, cáries, sinéquias e, se ocorrer na infância, podem haver anormalidades de crescimento dentário (LEE, et al., 2023).

Por fim, as sequelas que podem acometer o sistema urogenital são secura vaginal, retenção urinária, dispareunia, hematocolpos, estenose introital e adenose vaginal nas mulheres. Já nos homens podem ocorrer estenoses e aderências, podendo resultar em fimose (LEE, et al., 2023).

3.5. Tratamento

O manejo agudo da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica é complexo e multidisciplinar, envolvendo odontologia, nutrologia, nutrição, dermatologia e medicina intensiva. Deve ser baseado em prevenção de outras comorbidades, analgesia, cuidados de suporte, higienização, tratamento de feridas, hidratação e tratamento de complicações (BULISANI, et al., 2006; LEE, et al., 2023).

A abordagem é adaptada conforme a gravidade da condição e as necessidades individuais do paciente. Diversas drogas, como corticosteroides sistêmicos, imunoglobulinas e imunomoduladores têm sido utilizadas e estudadas, entretanto, não existem evidências robustas de eficácia ou recomendação formal de nenhuma droga específica até o momento (BULISANI, et al., 2006; LEE, et al., 2023).

A dor é uma característica marcante da SSJ/NET, sendo acentuada pela alimentação, por procedimentos utilizados no tratamento das feridas e por mobilização. Nesse aspecto, as mucosas demandam uma atenção especial, visando minimizar o desconforto e prevenir danos adicionais. Portanto, estratégias eficazes de controle da dor devem ser estabelecidas com o objetivo de manter o nível de dor abaixo 2. Na dor com intensidade menor ou igual a quatro, está indicado o uso de analgésicos simples, como dipirona e paracetamol. Já na intensidade moderada a grave, com escala maior do que quatro, os opioides são as drogas de escolha, optando-se pela via endovenosa nos casos de dor intensa (BULISANI, et al., 2006; LEE, et al., 2023).

Os cuidados de suporte também são essenciais para a manutenção da homeostase do paciente, com o objetivo de minimizar as sequelas e promover uma recuperação mais rápida. Os pacientes que desenvolvem SSJ/NET frequentemente apresentam perda de fluidos através da pele, além de dificuldade na ingestão oral, portanto, a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico com reposição de volume é essencial para prevenção da hipoperfusão tecidual. Inicialmente, a reposição deve ser de 2 ml/kg/área de superfície corporal afetada e, a partir de então, a administração de volume deve ser baseada no débito urinário (LEE, et al., 2023).

Em relação ao tratamento da região perioral e mucosa oral, ainda não há um protocolo estabelecido a ser seguido, mas é sabido que a higienização bucal deve ser estimulada, a fim de evitar infecções secundárias. Enquanto a boca ainda estiver muito lesionada, recomenda-se apenas o bochecho com solução de Digliconato de Clorexidina a 0,12% de 12/12 horas. À medida que as lesões forem cicatrizando, deve-se estimular o uso de fio dental e a escovação, seja com auxílio de gaze ou com escova dental macia (ARRUDA, et al., 2014; ROCHA, et al., 2019).

Na região perioral, normalmente é utilizada pomada de Triancinolona Acetonida 1mg/g, a qual deve ser removida com auxílio de gaze ou luva e solução fisiológica a 0,9% e repassada a cada 8h, por 7-10 dias. A vitamina E também é recomendada para hidratar e formar uma barreira protetora nas lesões, apesar de não ter tido boa adaptação no caso em questão (ARRUDA, et al., 2014; BULISANI, et al., 2006).

A laserterapia de baixa intensidade também tem sido amplamente divulgada e apresentado bons resultados. Normalmente, após cerca de 5 a 8 sessões há uma melhora significativa do quadro, com ausência de dor e retorno à alimentação normal (ARRUDA, et al., 2014; ROCHA, et al., 2019).

Baseado no artigo “Treatment of oral manifestations of toxic epidermal necrolysis with low-level laser therapy in a pediatric patient”, a metodologia de aplicação da laserterapia deve ser: laser de baixa intensidade de luz vermelha (660 nm) na potência de 100 mw, o mais próximo possível da lesão, em pontes de 0,03 cm², com 2 a 4 J⁹, por cerca de 20 a 40 s/cm². O tempo total de cada sessão deve variar de 8 a 10 minutos, dependendo da extensão da área afetada (ROCHA, et al., 2019).

O aparelho genitourinário, frequentemente acometido, representa um desafio no manejo da síndrome. O uso tópico de lidocaína, corticosteroides de moderada potência e curativos podem ser indicados para reduzir a dor e, conseqüentemente, estimular a micção. Em mulheres, sugere-se a supressão da menstruação durante a fase aguda para evitar o desenvolvimento de endometriose por refluxo de sangue. Além disso, dilatadores e pomadas podem ser utilizados para prevenção de aderências e de estenose do canal vaginal. Em casos mais graves, em que os pacientes não conseguem urinar devido à dor intensa, é necessário fazer uso de sonda vesical a fim de evitar o risco de infecções do trato urinário (BULISANI, et al., 2006; LEE, et al., 2023).

O tratamento de feridas na SSJ/NET, normalmente é conservador e consiste em limpeza suave da pele com água estéril ou clorexidina; hidratação intensa com hidratante corporal sem ureia nos locais em que a pele foi afetada; e manutenção da epiderme destacada in situ,

funcionando como curativo biológico. Pode-se utilizar vaselina ou curativos modernos nos locais afetados, porém não foi demonstrada diferença significativa no tempo de cicatrização entre essas opções. A abordagem cirúrgica pode ser considerada em casos avançados, com remoção da epiderme desvitalizada por meio de desbridamento cirúrgico (BULISANI, et al., 2006; LEE, et al., 2023).

O envolvimento oftalmológico ocorre em mais de 70% dos pacientes, com risco de sequelas. Conforme a gravidade das manifestações oculares, diferentes terapias tópicas podem ser utilizadas. A lavagem com soro fisiológico e o uso de colírios lubrificantes estão recomendados mesmo para pacientes sem alterações aparentes na avaliação oftalmológica. Corticoides e antibióticos tópicos são indicados em pacientes com hiperemia e, para aqueles com aderências e descamações graves, a abordagem cirúrgica e o transplante de membrana amniótica devem ser considerados (LEE, et al., 2023).

A sepse é uma das principais causas de mortalidade na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. No entanto, o uso profilático de antibioticoterapia sistêmica não demonstrou benefício na literatura. Portanto, deve-se realizar uma vigilância ativa quanto ao desenvolvimento de infecções, estabelecendo uma conduta imediata quando essas forem identificadas. Sinais clínicos, como alteração no nível de consciência, redução da diurese, hipotensão, hiper ou hipotermia podem ser indicativos de sepse. Para o diagnóstico precoce de infecções, a realização de hemoculturas e culturas de pele e de materiais utilizados (como sondas) devem ser obtidas, em média, a cada 24h a 72h, dependendo do estado do paciente. Os resultados desses exames permitem guiar a antibioticoterapia a ser estabelecida, sendo *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* as bactérias mais comumente isoladas (LEE, et al., 2023).

Em relação ao uso de medicamentos, resultados de metanálises sugerem um potencial benefício com o uso de ciclosporina, etanercepte, corticosteroides sistêmicos e uma combinação de imunoglobulina venosa com corticoides sistêmicos (LEE, et al., 2023).

Corticosteroides administrados por via endovenosa, como prednisolona 50-150 mg/dia, dexametasona 1,5 mg/kg/dia e metilprednisolona 250-1000 mg/dia, têm sido utilizados, porém, nenhum deles foi formalmente comprovado como eficaz. Alguns estudos observacionais sugerem um aumento da mortalidade em pacientes com NET tratados com corticosteroides. Por outro lado, uma metanálise comparou a utilização de corticosteroides com o tratamento de suporte isolado, demonstrando redução do risco de morte do primeiro grupo em comparação com

o segundo, com Odds Ratio de 0,67 e intervalo de confiança de 95% entre 0,46-0,97 (LEE, et al., 2023).

A ciclosporina tem sido associada a uma redução na mortalidade em alguns estudos quando administrada ainda na fase aguda da doença, na dose de 3 a 5 mg/kg/dia. O mecanismo descrito envolve a inibição da ativação de linfócitos T, com conseqüente redução de citocinas inflamatórias. Uma metanálise realizada em 2018 corroborou com essa hipótese, indicando uma redução de risco de cerca de 70%, em comparação com cuidados de suporte isolados (BULISANI, et al., 2006; LEE, et al., 2023).

Em relação ao uso de imunoglobulina venosa (IGIV), obteve-se baixa evidência no aumento da sobrevivência dos pacientes. Porém, a associação de IGIV com corticoides sistêmicos demonstrou redução na mortalidade conforme alguns estudos de coorte, como EuroSCAR, e estudos retrospectivos que compararam o uso isolado de corticosteroides com a combinação com IGIV (LEE, et al., 2023).

Já os inibidores do TNF, como o etanercepte, e a combinação dessas drogas com corticoides sistêmicos têm sido alvo de estudos e mostraram resultados promissores, apesar de ainda serem necessárias mais pesquisas para confirmar sua eficácia (LEE, et al., 2023).

CONCLUSÃO

A incidência de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso de lamotrigina é estimada em 0,04%. O diagnóstico precoce e manejo adequado da SSJ/NET são cruciais para um melhor prognóstico e redução das complicações. A identificação e remoção do agente causador são passos fundamentais no tratamento, seguidos por cuidados de suporte intensivos e, em alguns casos, terapias imunomoduladoras. O acompanhamento a longo prazo é essencial para a abordagem das sequelas físicas e psicológicas dessas patologias. O manejo do paciente acometido tem evidências limitadas e a escolha de tratamento deve ser individualizada, considerando a fase da doença e as características clínicas de cada paciente. São necessários mais estudos para estabelecer terapias e protocolos eficazes, visando a redução da morbimortalidade e das possíveis sequelas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRUDA, José Alcides Almeida de; SAMPAIO, Gerhilde Callou. **Stevens-Johnson syndrome associated with allopurinol and nimesulide: case report.** Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial, v. 14, n. 3, p. 59-64, 2014.

BULISANI, Ana Carolina Pedigoni, et al. **Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 18, p. 292-297, 2006.

HIGH, WA. **Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis.** UpToDate. 2022. Acesso em: 28 de setembro de 2023.

LEE, HY, et al. **Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis and long-term sequelae.** UpToDate. 2023. Disponível em: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae. Acesso em: 28 de setembro de 2023.

PARVEEN, Shama; JAVED, M. Afzal. **Stevens Johnson syndrome associated with lamotrigine.** Pakistan journal of medical sciences, v. 29, n. 6, p. 1450, 2013.

PICHLER, WJ. **Drug hypersensitivity: Classification and clinical features.** UpToDate. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features>. Acesso em: 28 de setembro de 2023.

ROCHA, Amanda Leal et al. **Treatment of oral manifestations of toxic epidermal necrolysis with low-level laser therapy in a pediatric patient.** Pediatric Dermatology, v. 36, n. 1, p. e27-e30, 2019.