

Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR¹

DÉBORAH ACÁSSIA MAMED RODRIGUES²
JUCINEIDE VIEIRA ARAÚJO³
KELLY KARINE FRAGA VIEIRA⁴

Resumo

A SSJ e NET caracterizam-se como duas entidades que se englobam dentro do mesmo espectro etiopatogênico e constituem reações adversas a fármacos graves, potencialmente fatais, caracterizadas pelo desenvolvimento de um quadro doloroso com eritema, bolhas, vesículas e erosão da pele, resultantes de necrólise. O objetivo geral desse artigo foi relatar um caso de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica, diagnosticado no ano de 2016, em um paciente jovem no Hospital Geral de Roraima (HGR) no município de Boa Vista. Trata-se do paciente R.D., do sexo masculino, 24 anos, pardo, solteiro, natural e procedente de Santa Elena - Venezuela, que foi admitido no HGR, com diagnóstico de SSJ/NET. Para tal realizar esse estudo foi ainda necessário caracterizar a SSJ/NET em seus aspectos históricos e conceituais, bem como efetuar levantamento bibliográfico para sistematizar conhecimentos sobre essas patologias identificando os fatores precipitantes, caracterizando

¹ *Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Case Report in the Infectious / Pneumology Service of the General Hospital de Roraima (HGR) in the City of Boa Vista / RR*

² Médica residente do serviço de infectologia do Hospital Geral de Roraima (HGR), Av. Brg. Eduardo Gomes, nº 1364, Aeroporto, Boa Vista/RR. Especialista em Pediatria Clínica pelo CAEPP-USP. Residência médica na área de Saúde da Família e Comunidade - Fundação Hospital Adriano Jorge - FHAJ. Manaus/AM.

³ Médica Professora do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Roraima (UFRR). Preceptora de residência no Hospital Geral de Roraima (HGR). Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Associação Médica Brasileira (AMB). Mestre em Ensino em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutoranda em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

⁴ Estudante de Medicina interna em Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) sob o preceptorado das médicas Déborah Acássia Mamed Rodrigues e Jucineide Vieira Araújo.

o quadro clínico e refletindo ainda sobre o diagnóstico e condução clínica. Quanto à metodologia utilizada, efetuou-se uma fundamentação teórico-metodológica, baseada em revisão literária com base nos artigos científicos nacionais e internacionais sobre o tema, realizando ainda a revisão de prontuário, após autorização da pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Roraima (UFRR). O estudo de caso fonte, bem como a literatura consultada, confirmam a hipótese que norteou a pesquisa, que partiu da premissa básica de que, a SSJ/NET embora seja uma patologia de ocorrência rara, apresenta implicações sérias que podem colocar em risco a vida do paciente. No entanto, quando o diagnóstico é realizado precocemente e os clínicos solicitam a troca ou interrupção do uso da medicação promotora da patologia, diminui a probabilidade de evoluir para quadros graves ou até mesmo ao óbito. O presente relato evidenciou que o tratamento medicamentoso, bem como o aporte calórico e protéico da dieta, associado ao tratamento das lesões cutâneas e oculares, proporcionaram regressão importante das lesões e resultaram em menor tempo de internação e também de custos hospitalares. É importante ressaltar que, o conhecimento por parte da equipe multiprofissional acerca da SSJ/NET e sobre o tratamento adequado, pode fazer a diferença no diagnóstico diferencial e na sua conduta clínica.

Palavras-chave: Fármacos. Necrólise Epidérmica Tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson.

Abstract

SSJ and NET are characterized as two entities that are encompassed within the same etiopathogenic spectrum and constitute adverse reactions to serious, potentially fatal drugs characterized by the development of a painful condition with erythema, blisters, vesicles and skin erosion resulting from necrolysis. The general objective of this article was to report a case of Stevens-Johnson/Toxic Epidermal Necrolysis, diagnosed in 2016, in a young patient at the General Hospital of Roraima (HGR) in the municipality of Boa Vista. The patient was R.D., male, 24 years old, brown, single, natural and from Santa Elena - Venezuela, who was admitted to HGR, diagnosed with

SSJ/NET. In order to carry out this study, it was also necessary to characterize the SSJ/NET in its historical and conceptual aspects, as well as to carry out a bibliographic survey to systematize knowledge about these pathologies, identifying precipitating factors, characterizing the clinical picture and also reflecting on clinical diagnosis and conduction. As for the methodology used, a theoretical-methodological basis was established, based on a literary review based on national and international scientific articles on the subject, and also carried out the review of medical records, after authorization of the research by the Research Ethics Committee (CEP) Of the Federal University of Roraima (UFRR). The source case study, as well as the literature consulted, confirm the hypothesis that guided the research, which started from the basic premise that, although SJS/ NET is a rare disease, it has serious implications that can be life-threatening of the patient. However, when the diagnosis is made early and clinicians request the exchange or interruption of the use of the medication that promotes the pathology, it decreases the probability of progressing to severe conditions or even death. The present report showed that the drug treatment, as well as the caloric and protein intake of the diet, associated to the treatment of the cutaneous and ocular lesions, provided a significant regression of the lesions and resulted in a shorter hospital stay and hospital costs. It is important to emphasize that the knowledge of the multiprofessional team about SSJ/NET and about the appropriate treatment can make a difference in the differential diagnosis and in its clinical management.

Keywords: Drugs. Toxic Epidermal Necrolysis. Stevens-Johnson syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) constituem-se o objeto de análise desse artigo de residência, cuja delimitação contempla um relato de caso de um paciente jovem diagnosticado com essas patologias, no serviço de

infectologia/pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na cidade de Boa Vista, Estado de Roraima no ano de 2016.

A SSJ e NET caracterizam-se como duas entidades que se englobam dentro do mesmo espectro etiopatogênico e constituem reações adversas a fármacos graves, potencialmente fatais, caracterizadas pelo desenvolvimento de um quadro doloroso com eritema, bolhas, vesículas e erosão da pele, resultantes de necrólise (SOARES e SANTOS, 2011).

A fisiopatologia dessas reações está associada à agressão das células epidérmicas, mediada imunologicamente pelas células T citotóxicas causando necrose da epiderme, via apoptose de ceratinócitos. Em geral, o período de latência varia de 1 a 3 semanas, porém os sintomas podem se manifestar até 8 semanas depois da utilização dos medicamentos (BULISANI et al., 2006).

Caracterizam-se como 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 (LETKO et al., 2005; LISSIA et al., 2010).

No contexto das reações adversas medicamentosas cutâneas graves, destacam-se as seguintes: pustulose exantemática aguda generalizada e a síndrome de hipersensibilidade a fármacos, também conhecida como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pertencentes ao grupo das toxidermias graves, tendo em comum, mecanismos de hipersensibilidade retardada. As toxidermias graves são situações raras, pois a maioria das toxidermias constitui situações benignas e transitórias (DUARTE et al., 2010; BŁASZCZYK et al., 2013).

De acordo com esta classificação a SSJ e NET constituem dois extremos do mesmo espectro clínico de toxidermias graves com necrose epidérmica, diferindo apenas na extensão do descolamento epidérmico (DUARTE et al., 2010; MOCKENHAUPT, 2011; OLIVEIRA, SANCHES e SELORES, 2011).

Na SSJ o descolamento epidérmico é inferior a 10% da área de superfície corporal, enquanto que na NET o descolamento epidérmico atinge pelo menos 30% da área de superfície corporal, configurando

uma situação mais severa. Entre estes dois limites são consideradas formas intermediárias ou síndrome de sobreposição SSJ e NET (CASTELAIN e HUMBERT, 2012).

Face ao exposto esse artigo busca responder ao seguinte questionamento: Na área de infectologia, quais são os fatores precipitantes da síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da necrólise epidérmica tóxica (NET), para auxiliar o médico durante o diagnóstico e condução clínica para garantir um tratamento eficaz e um bom prognóstico?

A hipótese que norteou a pesquisa, baseada e relato de caso, parte do pressuposto básico de que, a SSJ/NET embora seja uma patologia de ocorrência rara, apresenta implicações sérias que podem colocar em risco a vida do paciente. No entanto, quando o diagnóstico é realizado precocemente e os clínicos solicitam a troca ou interrupção do uso da medicação promotora da patologia, diminui a probabilidade de evoluir para quadros graves ou até mesmo ao óbito.

No que se refere à justificativa para a escolha do tema, na esfera pessoal, o interesse surgiu quando uma das pesquisadoras, ao realizar a residência em infectologia, participou do atendimento, sob preceptoria, ao paciente internado no Serviço de Infectologia/Pneumologia do HGR com a SSJ/NET, despertando o interesse pelo tema, haja vista que a literatura revela uma elevada morbidade/mortalidade.

A SSJ/NET possui baixa incidência e alta mortalidade, configurando um quadro extremamente grave e que, portanto, deve ser prontamente reconhecido (CHAVE et al., 2005; LISSIA et al., 2010). Por exemplo, a taxa de mortalidade por NET se aproxima de 30% (KORMAN, 2005). Já na esfera acadêmica e profissional julga-se relevante um estudo que enfatiza a importância de um diagnóstico correto para uma intervenção precoce e eficaz.

O objetivo geral desse artigo foi relatar um caso de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica, diagnosticado no ano de 2016, em um paciente jovem no Hospital Geral de Roraima (HGR) no município de Boa Vista. Para tal foi necessário caracterizar a SSJ/NET em seus aspectos históricos e conceituais, bem como efetuar levantamento bibliográfico para sistematizar conhecimentos sobre essas patologias identificando os fatores precipitantes,

caracterizando o quadro clínico e refletindo ainda sobre o diagnóstico e condução clínica.

REVISÃO DA LITERATURA

Essa seção do artigo tem o escopo de apresentar uma revisão da literatura sobre o tema, procurando, a princípio, apresentar uma breve abordagem sobre o histórico, a definição e a classificação da SSJ e NET, sendo essencial, portanto, caracterizá-las, o que certamente é fundamental, tendo em vista que também sobre esses pontos, recai a atenção do presente trabalho.

Nessa seção do trabalho, pretendeu-se revisar o tema apenas em seus pontos fundamentais, portanto, antes de se proceder a abordagem do quadro clínico e diagnóstico, faz-se mister primeiramente abordar o conceito, a epidemiologia, a etiologia bem como os fatores que contribuem para sua ocorrência. Em seguida, finaliza-se a revisão, sendo pontilhada nos seguintes aspectos: tratamento e prognóstico.

Considerações Iniciais: Histórico, definição e classificação

Revedo a literatura acerca dos estudos sobre o problema da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) no contexto da medicina, não seria possível furtar-se à perspectiva histórica, que segundo Letko et al. (2005), no ano de 1922, Stevens e Johnson descreveram dois pacientes com as seguintes manifestações: erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, mucosa oral inflamada e conjuntivite purulenta grave, que caracterizava um quadro denominado de eritema multiforme (EM).

Esse relato histórico também é confirmado por Harr e French (2010), ao destacarem que os primórdios dos estudos acerca da SSJ remontam ao ano de 1922, como uma síndrome mucocutânea aguda em dois jovens rapazes com conjuntivite purulenta severa, estomatite severa com extensa necrose da mucosa e manchas purpúricas. A doença tornou-se conhecida como SSJ e foi caracterizada como uma doença severa mucocutânea com um curso clínico prolongado e potencialmente fatal, em certos casos, sendo em geral, induzida por fármacos.

Seguindo a ordem cronológica dos fatos, nos idos de 1950, o quadro de eritema multiforme (EM) foi dividido em duas categorias principais: eritema multiforme menor, que foi descrito por Ferdinand Von Hebra e eritema multiforme major (EMM), também conhecido como síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (LETKO et al., 2005).

Quanto à etimologia, Lissia et al. (2010) esclarecem que, o termo necrólise epidérmica tóxica (NET) foi proposto por Lyell em 1956 para indicar afecção mucocutânea rara e emergencial precedida pela seguinte sintomatologia: febre, tosse, rinite, queimação conjuntival, dor de garganta, cefaléia, vômitos, diarreia, anorexia e mal-estar.

Continuando com os relatos históricos de Harr e French (2010), com dados que também são corroborados por Schwartz, Mcdonough e Lee (2013), ainda destaca-se que, no ano de 1956, Alan Lyell descreveu a necrólise epidérmica tóxica (NET), também conhecida como Síndrome de Lyell, em quatro doentes com uma erupção cutânea idêntica a “pele escaldada”. Mais tarde, concluiu-se que a NET era induzida por fármacos como as sulfonamidas, pirazolonas, barbitúricos e antiepilépticos.

Desde 1983, o epônimo de Stevens Johnson passou a ser usado como sinônimo de eritema multiforme major (EMM) (LETKO et al., 2005).

Ainda na esfera histórica, Harr e French (2010) e Mockenhaupt (2011) relatam que, até o ano de 1993 o eritema multiforme (EM) ou eritema polimorfo, era considerado juntamente com a SSJ e NET como espectros da mesma doença. A classificação publicada por Bastuji-Garin et al. coloca o EM em posição nosológica diferente considerando-o como uma doença distinta baseando-se no tipo de lesões cutâneas (lesões em alvo típicas), e na extensão das vesículas e erosões relativamente à superfície corporal afetada.

No entanto, ainda 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 clássicos. 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 (BASTUJ-GARIN et al., 1993).

No âmbito conceitual, Roujeau e Stern (1994) e Cockey et al. (1996), definem a síndrome de Stevens-Johnson como reações mucocutâneas potencialmente fatais que resultam de hipersensibilidade a fatores precipitantes variados, dentre os quais se podem citar: como infecções por vírus, fungos, bactérias, enfermidades do tecido conjuntivo, neoplasias malignas, vacinas e múltiplos medicamentos.

Na SSJ, que não apresenta etiologia conhecida, a mucosa oral, lábios e conjuntiva são as principais regiões acometidas, porém, provavelmente é oriunda de uma desordem imunológica, com o envolvimento de vasos superficiais, que resulta em um processo patológico (VANFLETEREN, GYSEL e DE BRANDT, 2003).

Já a necrólise epidérmica tóxica (NET), também referida como síndrome de Lyell, é definida como uma afecção grave desencadeada por infecções, mas, principalmente medicamentos, conceitualmente caracterizada por morte generalizada dos queratinócitos e destacamento da epiderme no nível da junção dermo-epidérmica (CHAVE et al., 2005).

A NET caracteriza-se como uma doença cutânea em que a epiderme, camada superficial da pele, se solta adquirindo aparência de lâminas. Em geral, um terço dos casos relatados estão relacionados à reação a um fármaco, podendo ser a penicilina, as sulfamidas, os barbitúricos, os anticonvulsivantes, os anti-inflamatórios não esteróides ou o alopurinol. Já em outro terço dos casos, a NET ocorre em paralelo com outra doença grave. A causa geralmente não é identificada no terço restante (BERKOW, 2015).

Segundo Roujeau (2005), a NET representa o extremo de gravidade do eritema multiforme major, quando o descolamento cutâneo ultrapassa 30% da superfície cutânea. Mais de 80% dos casos têm associação com drogas.

Dentre as principais manifestações dermatológicas da NET destacam-se as seguintes: erupção maculo-papular; formação de bolhas de conteúdo sero-hemático; erosões em mucosas; e,

posteriormente, o destacamento da epiderme, atingindo mais de 30% da superfície corpórea total (LISSIA et al., 2010).

Segundo Guimarães et al. (2015), a NET se caracteriza como uma lesão cutânea rara, relacionada à reação pelo uso de fármacos, acometendo acima de 30% da extensão do corpo. Dentre os sintomas mais comuns, destacam-se os seguintes: hiperemia dolorosa, podendo estar associada à formação de vesículas. O diagnóstico é clínico e o tratamento se inicia com a imediata suspensão dos fármacos suspeitos e com reposição de líquidos e sais, com terapêutica similar a de queimados.

De acordo com a classificação proposta por Bastuji-Garin et al. (1993) a SSJ e a NET representam espectros opostos da mesma doença, e são classificados de acordo com a extensão do destacamento epidérmico: na SSJ a percentagem de descolamento é inferior a 10% da superfície corporal, enquanto que na NET este parâmetro é superior a 30%. Quando há atingimento de 10 a 30% do tegumento cutâneo se está diante de uma sobreposição das duas situações.

Epidemiologia e Etiologia

No âmbito da epidemiologia, Oliveira, Sanches e Selores (2011) destacam que, a SSJ e NET constituem patologias raras. Schwartz, Mcdonough e Lee (2013) complementam ressaltando que, em nível mundial, a SSJ tem uma incidência anual de 1,2 a 6 casos por milhão de pessoas, cerca do triplo da incidência relativamente à NET. A incidência combinada de SSJ, síndrome de sobreposição SSJ/NET e NET estima-se em cerca de 2 a 7 casos por milhão de pessoas por ano. A NET tem uma incidência estimada de 0,4 a 1,9 casos por milhão de pessoas anualmente.

No que se refere à faixa etária, a SSJ e NET podem afetar tanto crianças como adultos, embora sejam mais frequentes nos extremos etários, ou seja, antes dos 5 anos de idade e após os 64 anos. Quanto à distribuição por gênero privilegia o sexo feminino havendo, no caso da síndrome de sobreposição SSJ/NET, uma preponderância de cerca de 65%, (MOCKENHAUPT, 2011) e no caso da NET, uma razão mulher/homem de 3:2 ou mesmo de 2:1 (CABRAL et al., 2004). Pelo contrário, o SSJ predomina no sexo masculino (OLIVEIRA,

SANCHES e SELORES, 2011). Sobre a variação conforme a raça, não está descrita na literatura pesquisada (CABRAL et al., 2004).

Oliveira, Sanches e Selores (2011) e Castelain e Humbert (2012) esclarecem que, a incidência de SSJ e NET aumenta conforme a idade, sendo mais incidente no sexo feminino, e em indivíduos com predisposição genética, bem como em determinados grupos de risco, dentre os quais se destacam: doentes polimedicados, acetiladores lentos, imunodeprimidos, sendo que a infecção por HIV, constitui um fator de risco maior e nos doentes com tumores cerebrais tratados concomitantemente com radioterapia e anticonvulsivantes.

Na Europa, por exemplo, Mockenhaupt (2011) esclarece que, aproximadamente 5% dos doentes com SSJ/NET estão infectados pelo vírus HIV e a distribuição de idade e gênero difere entre indivíduos infectados e não infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com SSJ/NET. Schwartz, McDonough e Lee (2013) complementam ressaltando que, pesquisas mais recentes demonstram que em indivíduos infectados pelo HIV, a incidência de SSJ e NET é muito maior, acontecendo em cerca de 1 em cada 1000 doentes. Esta situação reflete, entre outros aspectos, a elevada utilização de fármacos antiretrovirais nesta população de doentes.

Ainda quanto a determinados grupos de risco, tem-se conhecimento que os doentes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) são também um grupo de risco, muito embora se pense que este fato está relacionado com a terapêutica que realizam e não com a sua doença de base (OLIVEIRA, SANCHES e SELORES, 2011; CASTELAIN e HUMBERT, 2012).

No que tange à mortalidade da síndrome de Stevens-Johnson destaca-se que, é estimada em 1% a 3%, em franco contraste com a da NET, estimada em 30% a 50% (ROUJEAU, 1990).

Adentrando na questão da etiologia, Kim et al. (2012) ressaltam que, para clarificar a etiologia da SSJ ou NET, e para prevenir eventuais erros que possam decorrer da não identificação dessa etiologia, deve ser executada uma historia clínica completa e cuidada, com principal atenção à data de início da toma do fármaco e início da sintomatologia prodrômica.

Cabral et al. (2004) destacam que, estima-se que a maioria dos casos de SSJ e NET se devam a uma reação de hipersensibilidade à

administração de um fármaco, uma resposta idiossincrática, independente da dose utilizada.

Em nível global, esclarece Mockenhaupt (2011), os fármacos são identificados como agentes etiológicos em cerca de 75% dos casos de SSJ e NET, enquanto cerca de 25% dos casos não se relacionam com a toma de um fármaco.

Cerca de 90-95% dos casos de NET são induzidos por fármacos. A porcentagem de casos atribuíveis a fármacos no caso da SSJ é inferior, situando-se entre os 50 a 80% (OLIVEIRA, SANCHES e SELORES, 2011; KIM et al., 2012).

Segundo Mockenhaupt (2011), várias infecções têm sido identificadas como o agente etiológico, outros casos permanecem como idiopáticos. Dentre as infecções destacam-se, como mais frequentes: as infecções bacterianas por *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) e as infecções virais por vírus herpes simplex (KIM et al., 2012). A literatura também revela que o vírus da hepatite A, o vírus Epstein-Barr e o HIV podem estar implicados (CABRAL et al., 2004; OLIVEIRA, SANCHES e SELORES, 2011; GERULL, NELLE e SCHAIBLE, 2011).

Outros autores defendem ainda a associação com situações não infecciosas como vacinação, de modo particular, o tétano e da varíola (OLIVEIRA, SANCHES, SELORES, 2011), leucemias, linfomas, colite ulcerosa, doença de Crohn, doenças imunoinflamatórias crônicas do colágeno (LES), dermatomiosite e poliartrite nodosa, bem como tratamentos com radioterapia (CABRAL et al., 2004; GERULL, NELLE e SCHAIBLE, 2011).

Vern-Gross e Kowal-Vern (2014) ressaltam que, estudos recentes revelam que a maioria dos doentes que desenvolvem SSJ/NET durante radioterapia estão também sob terapêutica medicamentosa concomitante. A mortalidade é mais elevada para aqueles medicados com anticonvulsivantes. O segundo medicamento mais associado com a radioterapia é a amifostina usada para proteção contra a xerostomia, imediata e tardia, relacionada com a radioterapia convencional fracionada, em tratamentos de cancro na cabeça e pescoço, não tendo sido relatadas mortes de doentes com SSJ/NET e medicados com amifostina.

Em termos de estimativa do risco de fármacos como agentes causais de SSJ/NET, para os fármacos utilizados em curtos períodos de tempo, são considerados fármacos de elevado risco de provocar SSJ/NET o cotrimoxazol e outros antibióticos do grupo das sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas, e também o relaxante muscular clormezanona. Para os fármacos utilizados por longos períodos de tempo, aqueles que demonstraram elevado risco foram o alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) do grupo dos oxicam. Fármacos mais recentes como a lamotrigina (anti-epiléptico) e a nevirapina (antiretroviral) também estão associados à SSJ/NET. Estes dois fármacos foram classificados como “altamente suspeitos/fortemente associados” a SSJ/NET (MOCKENHAUPT, 2011; PAPAY et al., 2012). Os fármacos do grupo das penicilinas, que anteriormente tinham sido imputados como causa de SSJ/NET, não demonstraram aumento do risco, enquanto outros antibióticos como cefalosporinas, macrolídeos, quinolonas e tetraciclina demonstraram risco moderado. Também os AINE derivados do ácido acético (por exemplo, diclofenaco) revelaram risco moderado. Muitos fármacos de utilização comum não foram associados a risco detectável de induzir SSJ/NET (MOCKENHAUPT, 2011; DOWNEY et al., 2012).

Estudos em diferentes populações indicam que o risco de desenvolver SSJ/NET, torna-se mais significativo nos dois primeiros meses de utilização (MOCKENHAUPT, 2011; PAPAY et al., 2012). O risco é maior quanto mais recente for a introdução do fármaco, declinando abruptamente após as oito semanas de administração (OLIVEIRA, SANCHES e SELORES, 2011). O uso crônico de glicocorticoides para várias doenças não altera a incidência de SSJ/NET para determinados fármacos causais, mas em doentes sob corticoterapia crônica parece haver um aumento do intervalo de tempo entre o início da toma do fármaco e o início da SSJ/NET (HARR e FRENCH, 2010).

Quadro Clínico e Diagnóstico

Ao discorrer sobre o quadro clínico, Harr e French (2010) esclarecem que, tanto na SSJ como na NET, quando relacionados com fármacos, os sintomas surgem em média de 7 a 21 dias após o início do fármaco

responsável. Ambas as patologias são frequentemente precedidas de uma fase prodrômica caracterizada por sintomas, dentre os quais se destacam: febre, mal-estar, mialgias, artralguas e tosse, com intensidade e duração variáveis, persistindo, em geral, não mais do que uma semana. Logo, após a manifestação destes sintomas surge uma erupção cutânea, em geral, não pruriginosa e que se caracteriza por máculas eritematosas ou eritematovioláceas, com áreas de confluência, principalmente ao nível do tronco. Algumas vezes, surgem lesões em alvo atípicas, denominadas dessa forma, por não apresentarem o aspecto de três anéis concêntricos, como as lesões em alvo do eritema multiforme.

Quanto às manifestações de erupção cutânea, continuam Harr e French (2010) relatando que, em geral, as mesmas têm início no tronco, com posterior generalização, sendo as palmas das mãos e as plantas dos pés frequentemente poupadas. Em horas ou dias o quadro progride, com descolamento da epiderme, evidenciando o seguinte quadro: as máculas eritematosas tornam-se violáceas, a epiderme destaca-se da derme, dando origem a bolhas flácidas, que confluem e que facilmente se rompem, deixando áreas erosionadas de extensão variável.

Aparentemente, a epiderme adquire o aspecto de papel de cigarro molhado e é destacada em grandes retalhos ao mínimo traumatismo, razão pela qual estes doentes devem ser manuseados com extremo cuidado. A pele perilesional apresenta sinal de Nikolsky positivo, traduzido pelo descolamento da epiderme quando se exerce uma pressão digital tangencial (HARR e FRENCH, 2010). Em cerca de 90% dos casos em ambas as patologias, há um atingimento das mucosas em cerca de 90% dos casos, principalmente da mucosa oral, ocular e genital (REVUZ et al., 1987; LEBARGY et al., 1997).

Segundo Cabral et al. (2004) e Mockenhaupt (2011), as lesões mucosas habitualmente surgem antes da necrose epidérmica, caracterizando-se por erosão e descamação das mucosas conjuntival, orofaríngea, nasal, esofágica, uretral, anal, vaginal e perineal, o que revela uma predileção especial pelo epitélio pavimentoso estratificado.

No que se refere à extensão e localização destas lesões, pode-se destacar que, as mesmas variam de doente para doente, sendo as lesões conjuntivais, orofaríngeas e uretrais as mais frequentes. Estas

lesões são muito dolorosas, condicionando estomatite, balanite, uretrite, podendo levar a uma retenção urinária, blefarite, hiperemia conjuntival ligeira a conjuntivite purulenta, (CABRAL et al., 2004; MOCKENHAUPT, 2011) queratite supurativa ou endoftalmite (GERULL, NELLE e SCHAIBLE, 2011). Também a traquéia, brônquios, sistema gastrointestinal e rim podem ser afetados (SCHWARTZ, MCDONOUGH e LEE, 2013).

De acordo com Bastuji-Garin (1993) e Roujeau (2005), a SSJ e a NET distinguem-se clinicamente pela porcentagem de área erosionada ou passível de erosão (com sinal de Nikolsky positivo), calculada em termos de superfície corporal. Assim, nos casos em que a área envolvida é inferior a 10% da superfície corporal (SC) se está perante uma SSJ, quando a área é superior a 30% classifica-se como NET; quando a área envolvida corresponde a uma porcentagem entre 10 e 30% da SC considera-se uma sobreposição entre as duas patologias.

Quanto à perda de integridade da epiderme, Borchers et al. (2008) esclarece que essa perda condiciona a manutenção da homeostasia, de modo particular do equilíbrio termorregulador e hidroeletrolítico. Além disso, a função barreira da epiderme contra agentes patogênicos também se encontra comprometida. Dessa forma, estes doentes estão sujeitos a infecções bacterianas, sendo que cerca de um terço dos doentes com NET morre, a maioria por sepse.

Quanto ao diagnóstico destas patologias, Harr e French (2010) esclarecem que, o diagnóstico é clínico, baseado numa anamnese exaustiva, com especial ênfase para o início recente de fármacos ou infecção prévia, e no exame físico. A confirmação do diagnóstico passa pela realização de biópsia cutânea que, classicamente mostra apoptose dos queratinócitos e necrose de toda a epiderme, que se encontra destacada da derme.

Não existem ainda testes laboratoriais específicos que confirmem o diagnóstico de SSJ e NET (KOH e TAY, 2009). E nesse contexto, cresce o interesse na utilização de marcadores sorológicos para a detecção precoce de SSJ e NET sendo que a granulicina e a proteína HMGB1 poderão ter aplicação em testes utilizados no futuro adicionando importante informação diagnóstica (SCHWARTZ, MCDONOUGH e LEE, 2013).

Quanto às recomendações para o diagnóstico de SSJ e NET, Cabral et al. (2004), Duarte et al. (2010) e Wetter e Camilleri (2010) esclarecem que, em uma abordagem inicial, é necessária a avaliação dos sinais vitais, realização de gasometria, hemograma com plaquetas, função renal e função hepática, ionograma, marcadores inflamatórios VHS e PCR, e eletroforese das proteínas plasmáticas.

Destacam-se ainda os seguintes procedimentos: colheita de história clínica completa, dando especial atenção à exposição medicamentosa recente com o objetivo da identificação do fármaco causal potencial do quadro clínico; exame físico minucioso para avaliação do tipo de lesões cutâneas, determinação da área cutânea atingida e avaliação do envolvimento das mucosas; e para confirmação do diagnóstico e exclusão de outra doença, realização de biópsia cutânea para estudo histopatológico (CABRAL et al., 2004; DUARTE et al., 2010; WETTER e CAMILLERI, 2010).

Cabral et al. (2004), Duarte et al. (2010) e Wetter e Camilleri (2010) ainda esclarecem que, em casos de SSJ com suspeita de etiologia não farmacológica pode ser necessária a realização de estudos sorológicos (IgG e IgM) e radiografia torácica para pesquisa de infecção por *M. pneumoniae*, e/ou culturas de zaragatoas das mucosas para pesquisa de infecção pelo vírus herpes simplex 1 e 2. Numa fase secundária, pode considerar-se sorologias da hepatite B e C, HIV, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), parvovírus B19 e vírus Coxsackie A16. Igualmente poder-se-á considerar estudo da função tireoideia, marcadores tumorais e pesquisa de auto anticorpos e a realização de genotipagem HLA.

Conforme Watanabe (2011), dentre os diagnósticos diferenciais que podem eventualmente ser considerados são: eritema multiforme, pustulose exantemática aguda generalizada, a Síndrome *Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS), uma reação adversa a medicamentos com características sistêmicas e anormalidades hematológicas, síndrome da pele escaldada estafilocócica, pênfigo paraneoplásico, doença de enxerto contra hospedeiro (GVHD) aguda e queimaduras. Apenas em 1993 o eritema multiforme (EM) passou a ser considerado como não fazendo parte do espectro clínico da SSJ/NET, assumindo-se hoje que existem

diferenças clínicas, laboratoriais e histopatológicas entre o EM e a SSJ/NET.

O EM deve ser considerado quando há aparecimento de lesões em alvo típicas e atingimento das mucosas após infecção ou introdução recente de um fármaco. Surge, em cerca de 90% dos casos, após infecção, maioritariamente por Herpes (simples ou zoster) ou por *Mycoplasma*. Em menos de 10% dos casos o agente responsável é um fármaco (WATANABE, 2011).

Tratamento e Prognóstico

Ao discorrer sobre o tratamento, Garcia-Doval et al. (2000) ressaltam que, levando-se em consideração que os fármacos constituem a principal causa destas patologias, a primeira medida a implementar será a suspensão do fármaco implicado, embora nem sempre seja fácil atribuir imputabilidade a um fármaco, nomeadamente em doentes polimedicados. Dessa forma, quando o fármaco responsável é desconhecido, todos os fármacos não essenciais à manutenção da vida do doente devem ser suspensos.

Segundo Roujeau e Strn (1994), os doentes com grandes áreas de pele erosionadas e atingimento das mucosas devem ser considerados grandes queimados e tratados em unidades de queimados ou unidades de cuidados intensivos (UCI). A manutenção da temperatura corporal, a minimização das perdas de fluido transdérmicas e a prevenção da sobreinfecção secundária são primordiais e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados nesse sentido.

O tratamento de suporte é semelhante ao realizado nos doentes submetidos a queimaduras extensas e inclui a manutenção da via aérea, a reposição de fluidos e eletrólitos, a minimização das queixas álgicas, a prevenção de infecção secundária com roupa e lençóis esterilizados e o controlo da temperatura ambiental (ROUJEAU e STRN, 1994).

De acordo com Lissia et al. (2010) e Bulisani et al. (2006), os banhos devem ser curtos, usando água tépida e prescindindo do uso de agentes de limpeza. A alimentação deve ser realizada parentericamente apenas quando há lesões extensas e dolorosas da mucosa oral e esofágica que impeçam a nutrição por via oral, que deve

ser retomada logo que possível. A prevenção de úlcera de stress com inibidor da bomba de prótons é altamente recomendável assim como a prevenção primária de eventos trombóticos.

Conforme Harr e French (2010), o uso profilático de antibióticos não é recomendado devido à indução de resistências. A antibioticoterapia deve ser instituída apenas quando há suspeita de infecção bacteriana. Apesar de na literatura existirem vários casos de SSJ e NET tratados com sucesso com corticoterapia oral, imunossuppressores (ciclosporina, ciclofosfamida), agentes anti-TNF, plasmaférese e imunoglobulinas IV, ainda não existe um tratamento consensual para estas patologias.

Os corticóides foram durante muito tempo considerados como o tratamento de eleição para estes casos. Atualmente, a sua utilização é controversa, de modo particular após as primeiras 48 horas, na medida em que compromete a cicatrização e contribui para um estado de imunossupressão que facilita a infecção bacteriana secundária (GHISLAIN e ROUJEAU, 2002; LISSIA et al., 2010).

Apesar de alguns relatos do uso com sucesso dos imunossuppressores, a sua utilização não está bem definida e o seu uso não é considerado como *standard* para o tratamento destas patologias. O infliximab tem sido também utilizado em alguns destes doentes com benefício embora não existam ainda estudos randomizados que provem a sua utilidade (FISCHER et al., 2002; HUNGER et al., 2005).

Segundo Egan et al. (1999), a plasmaférese tem mostrado, em alguns doentes, ser uma intervenção segura e eficaz, contribuindo para a redução da mortalidade. Há, no entanto, relatos de séries de doentes não respondedores, deixando em aberto a verdadeira utilidade deste método. No entanto, advertem Lissia et al. (2010), desconhece-se se o seu benefício terapêutico se deve à remoção sérica dos agentes que medeiam a inflamação ou a uma depuração mais rápida do fármaco responsável pela dermatose.

De acordo com Paquet et al. (2001), as imunoglobulinas IV constituem atualmente o fármaco mais consensual para o tratamento destes doentes, pois, atuam ao nível do receptor Fas e do seu ligando (Fas-L), responsáveis pela apoptose dos queratinócitos, intervindo, assim, na patogênese da SSJ e da NET. Reduzem a mortalidade em

cerca de 12% dos casos, impedem a progressão da necrose epidérmica e aceleram a reepitelização.

Paquet et al. (2001); Prins et al. (2003) e Lissia et al. (2010), a dose e a duração do tratamento não estão ainda bem definidas, variando entre 1,6g/kg/dia, 3g/kg/dia e 5g/kg/dia, com duração variável entre três e cinco dias. Há ainda quem defenda o seu uso associado a bólus de metilprednisolona nas primeiras 48 hs (VIARD et al., 1998) ou em associação com a plasmaférese. Esta última associação é bastante promissora, na medida em que parece contribuir para a redução da mortalidade.

Adentrando-se na esfera do prognóstico, Harr e French (2010) destacam que, a severidade da doença, é calculada através da aplicação do SCORTEN no 1º e 3º dias de internamento. Esta escala de gravidade mostrou correlação com a mortalidade geralmente observada nesta patologia. Quanto mais elevado o valor do *score*, pior é o prognóstico. Outros sistemas de cálculo de *score* têm sido propostos, mas o SCORTEN é atualmente o mais consensual e mais utilizado.

Conforme Duarte et al., (2010), a suspensão imediata do fármaco suspeito é a principal medida a tomar. Estima-se uma diminuição da mortalidade em cerca de 30% por cada dia a menos de toma de fármaco, sobretudo nos fármacos de semi-vida curta. Assim, o diagnóstico precoce, a identificação correta e eliminação do(s) fármacos responsáveis e a instituição atempada de medidas terapêuticas são fundamentais.

As taxas de mortalidade nas crianças são inferiores às verificadas nos adultos (KOH e TAY, 2009; FINKELSTEIN et al., 2011). A sepse constitui a principal causa de morte na NET, sendo responsável por mais de 50% dos casos fatais (CABRAL et al., 2004). A mortalidade é cerca de 10% para os doentes com SSJ, aproximadamente 30 % para os doentes com síndrome de sobreposição SSJ e NET e cerca de 50% para os doentes com NET. Em conjunto a taxa de mortalidade é cerca de 25% para estas toxidermias, sendo que a taxa de mortalidade a curto prazo é de 22%. Estima-se que a SSJ/NET é responsável por cerca de 200 mortes por ano na Comunidade Européia (HADDAD et al., 2013).

A neutropenia associa-se ao pior prognóstico em doentes com NET, pois além de haver uma quebra na resposta antimicrobiana, os neutrófilos ativados são responsáveis pela expressão de genes que influenciam a reparação da epiderme. A administração de fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF) em doentes com neutropenia febril no decurso da NET acelera a reepitelização pelo aumento de neutrófilos, mas também pela mobilização de células estaminais da medula óssea para repovoamento e regeneração da epiderme (ANG e TAY, 2011).

O nível de bicarbonato sérico (presente no SCORTEN) foi identificado como um dos marcadores de prognóstico mais importante em doentes com NET. Um estudo revelou uma taxa de mortalidade 40 vezes superior para os doentes com bicarbonato sérico inferior a 20 mmol/L. Um score entre 3-6 calculado através do SCORTEN e um atraso superior a 5 dias antes da admissão numa UCI ou unidade de queimados foram identificados como preditores independentes de mortalidade (SCHWARTZ, MCDONOUGH e LEE, 2013).

Segundo Firoz et al. (2012), comumente existe uma série de fatores clínicos e laboratoriais habitualmente associados a um pior prognóstico nos doentes com SSJ/NET, dentre os quais se destacam: atingimento de áreas cutâneas extensas; idade acima de 40 anos; presença de comorbidades múltiplas, incluindo patologia maligna; síndrome metabólica e/ou gota; mau estado geral prévio; doentes polimedicados; e tempo de reepitelização alargado das zonas afetadas (mais de nove dias).

Das provas laboratoriais, a que está mais consistentemente associada a mortalidade é a neutropenia persistente e a diminuição dos valores de bicarbonato. Também associa-se a maior morbimortalidade o atraso (mais de 48 horas) na transferência destes doentes para uma UCI ou Unidade de Queimados, nos casos que assim o exigem (CABRAL et al., 2004). Os doentes que sofreram uma toxidermia grave têm um risco acrescido de recorrência, quer com o indutor inicial, quer com fármacos da mesma família que apresentam reação cruzada. De igual modo, os familiares de doentes com SSJ ou NET devem ser alertados para o risco de toxidermia com os mesmos fármacos, pois parece existir uma predisposição genética, que se

reflete, sobretudo, em familiares de primeiro grau (DUARTE et al., 2010).

METODOLOGIA

Nesse relato de caso uma parte muito importante está relacionada à metodologia, onde se apresentam os procedimentos metodológicos adotados e informações de alguns aspectos, como os apresentados a seguir.

Quanto ao tipo de pesquisa, optou-se por uma investigação etiológica e etiopatogênica, que caracteriza-se como uma pesquisa qualitativa e exploratória, delineada por um estudo de caso sobre a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, fundamentada em uma revisão integrativa baseada na literatura sobre o tema.

Segundo Minayo (2006), a pesquisa qualitativa pode ser caracterizada como empírica que contempla uma sistematização progressiva de seu conhecimento até a compreensão da lógica interna do grupo ou do processo em estudo. De acordo com Gil (2007), a pesquisa qualitativa não mensura dados e procura identificar a natureza da pesquisa com fatores variados, privilegiando contextos.

Nesse estudo, as pesquisadoras organizaram o prontuário, conforme a evolução histórica do paciente, desde a data de admissão até a de sua alta, para que o relato científico fosse o mais próximo da realidade da propedêutica realizada até o desfecho do caso. Segundo esclarece Vergara (2009, p.42), uma pesquisa exploratória contempla “uma área na qual há pouco conhecimento sistematizado”. Investigou-se na cidade de Boa Vista uma área em que há uma carência de estudos.

De acordo Campana (1999), o estudo de caso contempla a descrição de aspectos que remontam ao interesse de um único paciente, mediante dados da história e antecedentes pré-mórbidos, dados do exame físico, evolução, resultados dos exames complementares e terapêuticos.

Yin (2005, p.32) complementa essas informações ao destacar que, o estudo de caso pode, ser utilizado tanto em pesquisas exploratórias, quanto descritivas e explicativas. Trata-se de um

estudo empírico que “investiga um fenômeno atual dentro do seu contexto de realidade, quando as fronteiras entre fenômeno e o contexto não são claramente definidas” e no qual são utilizadas várias fontes de evidência. Portanto, face ao delineamento da pesquisa, buscou-se explorar uma situação de vida real, com a preservação do caráter unitário do objeto estudado, com a situação do contexto em que foi realizada a investigação, explicando as variáveis causais de determinado fenômeno, que segundo Gil (2007), em circunstâncias que não possibilitavam levantamentos e experimentos.

O estudo de caso “é um delineamento mais flexível que os demais, é natural que a elaboração do relatório possa ser caracterizada por um grau de formalidade menor que o requerido em relação a outras pesquisas (GIL, 2007, p. 142).

Mattos (2015, p.2) esclarece que, a revisão integrativa surgiu como alternativa para “revisar rigorosamente e combinar estudos com diversas metodologias. Tem o potencial de promover os estudos de revisão em diversas áreas do conhecimento, mantendo o rigor metodológico das revisões sistemáticas”. A revisão integrativa permite ainda “a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionados à definição de conceitos, identificação de lacunas nas áreas de estudos, revisão de teorias e análise metodológica” dos estudos sobre um determinado tema.

Esse tipo de investigação apresenta a vantagem de cobrir uma variedade de fenômenos em um nível mais amplo do que aquele que poderia ocorrer em um cenário de pesquisa direta, realizada pelo pesquisador. Além disso, foi desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos sobre o tema (GIL, 2007).

No que tange à revisão integrativa baseada na literatura sobre o tema, foi realizada uma pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo relatos de caso e artigos originais escritos nas línguas portuguesa e inglesa.

Os fatores de inclusão definidos para a seleção das publicações foram: relevância, atualidade, metodologia adequada, publicação em revistas conhecidas e confiáveis e estarem redigidas na língua portuguesa e inglesa; já os fatores de exclusão foram: não atenderem às variáveis estudadas e pouca qualidade científica e metodológica. A

coleta de dados na literatura foi realizada no período de novembro de 2016 a março de 2017, em bibliotecas públicas e privadas na cidade de Boa Vista, acervo próprio e em bibliotecas virtuais de saúde.

Para a revisão da literatura, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: MEDLINE®, PubMed®, LILACS®, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO®), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDBTD). Ao término da pesquisa em cada base, os artigos publicados nas línguas e portuguesa e inglesa, foram selecionados, lidos, submetidos ao fichamento e à organização lógica do assunto, com posterior redação do texto.

Em virtude de problemas relacionados à indexação nas bases de dados bibliográficas, optou-se pela busca por termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores), haja vista que, através dessa estratégia de busca, houve uma captura maior de referências, o que permitiu a localização de investigações publicadas conforme os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

No que se refere ao local de estudo, o mesmo foi desenvolvido no Serviço de Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR), localizado na Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, 1364 - Aeroporto, Boa Vista – RR.

Quanto à coleta de dados, no estudo de caso, realizou-se uma revisão do prontuário e que contemplaram os seguintes aspectos: admissão hospitalar, história clínica, exame físico, dados laboratoriais e microbiológicos, exames de imagem, biópsias, terapêutica, complicações e condições de alta hospitalar, para posterior relato de caso. O paciente foi acompanhado durante todo o período de internação, mediante prontuário do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do hospital. E durante a coleta de dados, foram utilizadas informações registradas no prontuário do paciente e outros documentos de assistência em saúde hospitalar.

Sobre os critérios e procedimentos de análise dos dados, destaca-se que, após a coleta de dados no SAME do HGR, as informações obtidas, mediante a revisão de prontuário, foram analisadas predominantemente segundo a natureza qualitativa, preservando-se a totalidade da unidade social.

No que se refere às formas de apresentação dos resultados, o relatório referente ao estudo de caso foi elaborado sob a forma de

relato científico contemplando os seguintes aspectos: anamnese completa, exame físico, exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada), exames laboratoriais e microbiológicos, diagnóstico, terapêutica, complicações, além da condição de alta hospitalar, obtendo-se a ordem cronológica da conduta e a manutenção coerente e verossímil do caso.

Sobre os aspectos éticos e legais da pesquisa, esclarece-se que foram levadas em consideração e cumpridas as determinações da Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS), quanto às pesquisas envolvendo seres humanos. Foi solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), pois a pesquisa utilizou somente dados secundários, obtidos a partir do estudo de material já coletado para fins diagnósticos e da revisão de prontuário, com as informações referentes ao paciente.

A coleta das informações ocorreu com a autorização (anuência) da instituição, bem como o estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Roraima (UFRR) e à Comissão de Pesquisa Científica do Hospital Geral de Roraima (HGR), mediante Termo de Anuência para autorização da pesquisa, no prontuário do sujeito da investigação, garantindo, desta forma a privacidade e a proteção à confidencialidade ao indivíduo-alvo, bem como a proteção a grupos vulneráveis, a dignidade, o respeito e defendendo-os em sua vulnerabilidade e garantindo seu anonimato.

Os dados coletados foram utilizados tão somente para a realização do estudo, comprometendo-se as pesquisadoras a utilizarem os dados, exclusivamente para os fins de pesquisa acadêmica (exclusivamente para o propósito científico) bem como, a garantia de esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa junto à instituição pesquisada, e que não haveria nenhuma despesa para a instituição decorrentes da mesma na participação na pesquisa.

Ainda na esfera dos aspectos éticos e legais da pesquisa, foram adotadas todas as disposições da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), quanto às citações e referências das publicações utilizadas, dando as devidas credenciais e respeitando os direitos autorais das publicações, estando ainda de acordo com o Código de Ética Médica – Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) Nº

1931/2009, em seu Capítulo XI, art. 109, que rege o Ensino e Pesquisa Médica, que preceitua acerca da autoria das pesquisas acadêmicas, observando o zelo pela veracidade, clareza e imparcialidade na apresentação das informações.

Sobre os riscos e benefícios do estudo, destacam-se as seguintes informações:

Riscos: a coleta de dados foi realizada em prontuário do paciente e nesse sentido, a pesquisa implicou em risco mínimo para o participante, por se tratar de estudo retrospectivo, onde não ocorreram intervenções ou modificações intencionais nas variáveis fisiológicas, psicológicas ou sociais do sujeito investigado. E embora tenha existido o risco de que as informações coletadas em prontuário fossem divulgadas, a garantia do anonimato das informações, sem a identificação do participante, como medida de proteção ou minimização dos riscos foi mantida.

Benefícios: fornecimento de subsídios para a comunidade acadêmica, sociedade em geral, visando colaborar para um maior conhecimento da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em paciente jovem, de modo particular no estado de Roraima, na construção de reflexões acerca dos fatores etiopatogênicos e epidemiológicos, determinantes para o surgimento dessa emergência em infectologia. Aliado a isso, tem-se a expectativa de que ocorra uma melhor compreensão do tratamento da doença, bem como das possibilidades terapêuticas disponíveis suscitando discussões futuras e novos trabalhos sobre o tema.

RELATO DE CASO

Em decorrência da importância do diagnóstico das patologias em estudo, haja vista que, a SSJ e NET caracterizam-se como reações cutâneas graves, com potencial para morbidade e mortalidade elevadas, as autoras desse artigo, julgaram pertinente relatar o caso encontrado na cidade de Boa Vista, incluindo no relato aspectos clínicos e dados sobre diagnóstico, tratamento e evolução do paciente. Trata-se do paciente R.D., do sexo masculino, 24 anos, pardo, solteiro, natural e procedente de Santa Elena - Venezuela, que foi admitido no

Hospital Geral de Roraima (HGR), município de Boa Vista no ano de 2016.



Figura 1 – Estado do paciente no primeiro dia de internação.

Fonte: Vieira (2016, p.47).

No primeiro dia de internação no HGR (figura 1), o paciente apresentava quadro de lesões cutâneas típicas com eritema violáceo confluyente e bolhas disseminadas pelo tronco, extremidades inferiores e superiores, face (exceto couro cabeludo) e lesões vesículo-bolhosas ulcerativas na cavidade bucal, especialmente lábios, com acometimento ocular bilateral e genitália externa, associados a dor intensa generalizada, febre ($T=40,3^{\circ}\text{C}$), dificuldade para verbalizar, deglutir e manter o decúbito dorsal.

Quanto aos fatores socioeconômicos pertence a grupo familiar composto pelos pais e um irmão, com renda familiar de um salário mínimo. Relatou ter pais hígidos e não soube informar sobre os avós. Reside em casa de alvenaria com 3 cômodos e com água encanada, porém, não filtrada e sem animais domésticos no peridomicílio.

No que se refere aos dados pregressos, relatou ter sido diagnosticado com esquizofrenia há 1 ano, sendo tratado com lamotrigina e há 15 dias estava fazendo uso de carbamazepina. Não relatou outras comorbidades, negando também tabagismo, etilismo e procedimentos cirúrgicos pregressos. No âmbito do histórico de exposição ocupacional, o paciente relatou nunca ter trabalhado, ocupa-se com os afazeres do lar.

Ao exame físico apresentava-se em estado geral ruim, eutrófico, porém lúcido e orientado, hipocorado (+/4), hidratado, eupneico, anictérico, acianótico. Aparelho respiratório: expansibilidade torácica simétrica, murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios, FR = 20 irpm e SaO₂ = 99% em ar ambiente. À ausculta cardíaca, bulhas normorrítmicas e normofonéticas em dois tempos, sem sopros, FC = 72 bpm. Abdômen plano, normotimpânico, flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias e ruídos hidroáereos presentes. No exame das extremidades, boa perfusão periférica (< 2 segundos), pulsos amplos e cheios, sem edema. Pele apresentando lesões cutâneas típicas com eritema violáceo confluyente e bolhas disseminadas pelo tronco, extremidades inferiores e superiores, face (exceto couro cabeludo) e lesões vesículo-bolhosas ulcerativas na cavidade bucal, especialmente nos lábios, acometimento ocular bilateral e genitália externa.

Na admissão do setor de emergência (GT/área amarela), o paciente foi avaliado pela comissão do setor e pelo médico plantonista, recebendo o atendimento inicial com analgesia, alimentação via sonda nasogástrica (SNG), diurese por sonda vesical de demora (SVD) e iniciada investigação diagnóstica e laboratorial: hemograma sem leucocitose, anemia ou plaquetopenia. Escórias nitrogenadas normais, transaminases pouco elevadas (TGO 107 e TGP 140), VDRL e HIV não reagentes. Sorologias (teste rápido) para hepatites B e C não reagentes e para TORCHES, em andamento. Nas hemoculturas não houve crescimento microbiano.



Figura 2 – Estado do paciente no décimo dia de internação.

Fonte: Vieira (2016, p.49).



Figura 3 – Estado do paciente no vigésimo sexto dia de internação.

Fonte: Vieira (2016, p.49).

Nesse relato é importante ressaltar que o paciente apresentou sinal de Nikolski positivo e envolvimento cutâneo superior a 30% da superfície corporal (figura 2), sugestivo para a hipótese de Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). Evoluiu com descamação das lesões (figura 3) e evidência de solução de continuidade importante pelo corpo. No décimo dia de internação no HGR (figura 2), o paciente apresentou lesões cutâneas crostosas em face, conjuntivite e envolvimento cutâneo superior a 30% da superfície corporal, sugestivo de NET. No vigésimo sexto dia de internação no HGR (figura 3), o paciente apresentava lesões cutâneas descamativas.

Quanto ao tratamento medicamentoso, durante o período de internação e, antes da confirmação etiológica do quadro, foram utilizados os seguintes antibióticos: Cefalotina (na admissão) e posteriormente teicoplanina, Cefepime, Ceftazidima, e Meropenem. Em decorrência da cultura em ponta de cateter ter crescido *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* foi acrescentado o Meropenem. No quadro de conjuntivite, sob a orientação do oftalmologista, utilizaram-se os seguintes medicamentos: vigadexa colírio (cloridrato de moxifloxacino + fosfato dissódico de dexametasona), juntamente com o epitezan pomada (acetato de retinol + aminoácidos + metionina + clorafenicol). E após avaliação psiquiátrica, também foram utilizados os seguintes fármacos: haldol e clonazepam.

Visando à diagnose específica, no 1º dia de internação, o paciente foi submetido à biópsia de lesão cutânea da região coxofemoral esquerda e o histopatológico evidenciou: pele apresentando discreto exsudato linfocítico ao redor do plexo vascular

superficial e na junção dermo-epidérmica com exocitose intraepidérmica relacionada a necrose confluyente de toda a espessura da epiderme e, nas áreas ainda viáveis, a intensa apoptose de queratinócitos, o que caracteriza Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) (figura 4).

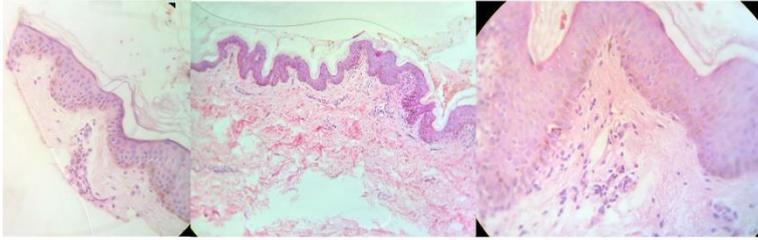


Figura 4 - Biópsia de lesão cutânea da região coxofemoral esquerda do paciente.

Fonte: Vieira (2016, p.50).

A figura 4 evidencia que a pele apresenta discreto exsudato linfocítico ao redor do plexo vascular superficial e na junção dermo-epidérmica com exocitose intraepidérmica relacionada a necrose confluyente de toda a espessura da epiderme e, nas áreas ainda viáveis, a intensa apoptose de queratinócitos, o que caracteriza Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell).

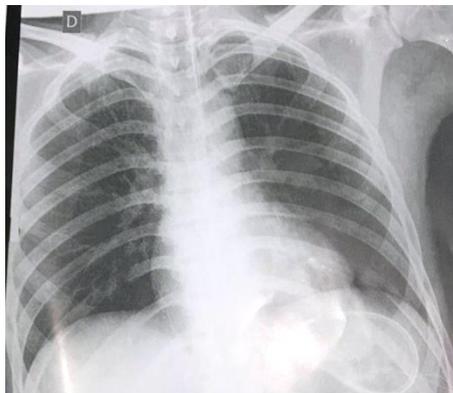


Figura 5 - Raio-x de tórax sem alteração parenquimatosa.

Fonte: SAME/HGR (2016). Vieira (2016, p.51).



Figura 6 – Estado do paciente na alta hospitalar.

Fonte: Vieira (2016, p.52).

No sexto dia de internação do paciente no HGR, coletou-se um raio-x de tórax (figura 5) que evidenciou nenhuma alteração parenquimatosa. Então, imediatamente, realizou-se a interrupção da utilização da carbamazepina, que foi considerado o provável causador da enfermidade.

Para as lesões cutâneas, foi utilizado o curativo diário somente com água destilada. O paciente permaneceu internado por 30 dias, evoluindo gradativamente com melhora das lesões cutaneomucosas, reepitelização das regiões corporais afetadas e sem complicações oftalmológicas. No entanto, seguiu com máculas residuais de distribuição difusa (figura 6), em zona de pele íntegra e não afetada pela NET.

No trigésimo dia de internação no HGR e na alta hospitalar (figura 6), o paciente ainda apresentava quadro de lesões maculares de distribuição difusa, em zona de pele íntegra e não afetada pela NET.

Durante sua internação no HGR, o paciente, desde sua admissão até sua alta hospitalar, foi devidamente avaliado e acompanhado em sua evolução no tratamento, por uma equipe multiprofissional de saúde, com diferentes especialidades para minimização das sequelas e orientações específicas.

DISCUSSÃO

Primeiramente, destaca-se que esse relato de caso possibilitou maior aprofundamento a respeito da SSJ/NET, diagnóstico e tratamento da doença, esclarecendo dúvidas e aspectos que até então, eram limitados, para a equipe multiprofissional de saúde, contribuindo dessa forma para a ampliação, aprofundamento e compreensão em relação à patologia estudada, bem como o papel da equipe de saúde, de modo particular, dos médicos na assistência a tais pacientes.

Levando-se em consideração que SSJ e NET são doenças raras (FRACAROLLI et al., 2013), porém, com taxa de mortalidade por sepse de aproximadamente um terço dos doentes, conhecer sua incidência, entender as causas que levam às reações cutâneas, bem como a evolução clínica da doença, pode contribuir para o diagnóstico e tratamento precoces, proporcionando melhor prognóstico para o paciente.

O estudo de Bulisani et al. (2006), que revisou os conceitos básicos, diagnóstico, quadro clínico e o princípio de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) da SSJ e NET, revelou que, a SSJ e 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, levando os pesquisadores a concluir que, estas patologias caracterizam-se também como emergências dermatológicas e seu adequado manuseio e cuidado deve fazer parte do conhecimento rotineiro dos médicos.

Duarte et al. (2010) descrevem o caso de uma mulher de 42 anos, que foi medicada com levotiroxina há vários anos, e com carbamazepina há duas semanas por síndrome depressivo, e que manifestou quadro muco-cutâneo, de predomínio acral, de início súbito e rapidamente progressivo, compatível com a SSJ. A biópsia cutânea confirmou o diagnóstico clínico e o estudo laboratorial não mostrou

alterações de relevo. Os testes epicutâneos e intradérmico foram negativos. A carbamazepina foi suspensa de imediato, instituindo-se medidas de suporte e terapêutica com prednisolona oral (inicialmente 1.5 mg/Kg), seguida de redução progressiva, com resolução do quadro clínico em cerca de duas semanas.

O que explica a elevada incidência de toxidermias, de modo particular SSJ/NET, associadas à utilização de carbamazepina, é que a mesma tem sido crescente, não só pelas suas propriedades anti-convulsivantes, mas também pela sua eficácia no controle da dor neuropática e na estabilização do humor (DUARTE et al., 2010).

Nordon et al. (2011), fazem o relato de caso de um paciente do sexo masculino, 65 anos, que apresentou o quadro de NET após a utilização de alopurinol, em concomitância à utilização pregressa de grande quantidade de álcool diariamente, anti-hipertensivos e diclofenaco, de forma irregular. Foi admitido no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), apresentando lesões descamativas de aspecto de grande queimado em mais de 50% do corpo, dispnéia, taquicardia, hematúria macroscópica e conjuntivite bolhosa. O paciente foi tratado na unidade de terapia intensiva, com suspensão da medicação e teve boa evolução, com resolução total do quadro após 32 dias do seu início, levando os autores a concluir que, o tratamento para NET ainda não é consensual, assim como a suspensão do medicamento que a originou. Entretanto, os cuidados e profilaxia com antibióticos para infecções são essenciais para uma boa evolução.

Embora a NET já tenha sido desencadeada por infecção por *Mycoplasma pneumoniae* (FOURNIER, 1995), após a administração de vacina tríplice viral (FRITSCH e SIDOROFF, 2000), após a administração de contraste (BALDWIN, 2010), dengue (GRIEB, 2010), citomegalovírus (KHALAF, 2011), cerca de 80 a 95% dos casos são desencadeados por hipersensibilidade a drogas. O grupo europeu de estudo das reações cutâneas adversas graves classificou algumas drogas como sendo de alto risco para o desenvolvimento de NET, dentre as quais se destacam: nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, sulfonamidas, sulfasalazina, alopurinol, e anti-inflamatórios não esteroidais do tipo oxicam (MOCKENHAUPT, 2008).

De acordo com Gardezi (2013), a hipótese diagnóstica de NET se confirma com achados clínicos e histopatológicos. Os principais achados ao exame dermatológico incluem: eritema; máculas eritemato-violáceas; um exantema inicialmente inespecífico; formação de bolhas flácidas de conteúdo sero-hemorrágico; e destacamento epidérmico, inicialmente na face e tronco e com progressão simétrica para as extremidades. Como no presente relato de caso clínico, o envolvimento das mucosas oral, ocular e/ou genital é frequente.

Segundo Bastuji-Garin (2000), pelo escore denominado *Severity Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis* (SCORTEN), pode-se determinar a gravidade do quadro, prognóstico e o risco de morte do paciente acometido por NET, o qual atribui 1 ponto para cada uma das suas 7 variáveis: (1) idade maior que 40 anos; (2) frequência cardíaca maior que 120 bpm; (3) malignidade concomitante; (4) destacamento de mais de 10% da superfície corpórea no primeiro dia; (5) concentração de uréia maior que 28 mg/dl; (6) glicose sérica maior que 252 mg/dl; e (7) concentração de bicarbonato menor que 20 mg/dl.

Ao se analisar a taxa de mortalidade no presente relato de caso, de acordo com os critérios de SCORTEN, a mesma foi de 12,1%. Pontuou-se ainda o destacamento de mais de 10% da superfície corpórea no primeiro dia e a concentração de uréia maior que 28mg/dL.

O tratamento primário da NET consiste na suspensão imediata da medicação suspeita juntamente com as medidas de suporte (SCHWARTZ, MCDONOUGH e LEE, 2013). A cobertura da pele desnuda pode ser feita com uma membrana bilaminar sintética, a qual mostra melhores resultados em relação ao uso de solução antisséptica e troca diária dos curativos no que diz respeito à perda protéica, dor e retorno à movimentação (BOORBOOR et al., 2008).

No presente relato de caso em estudo, foram feitos curativos diários no paciente, apenas com água destilada. A antibioticoterapia profilática não é recomendada (GHISLAIN e ROUJEAU, 2002), no entanto, nesse caso descrito, optou-se por usar, haja vista presença de grande área cutânea exposta e período de internação prolongada, visando prevenir infecções secundárias e conseqüentemente, sepsis.

De acordo com Magina et al. (2003) dentre as sequelas mais comuns da NET destacam-se as seguintes: lesões oculares, incluindo a síndrome do olho seco, fotofobia, e sensação de corpo estranho no olho. Outras complicações correspondem a cicatrizes cutâneas; nevos melanocíticos eruptivos (GOERZ e TSAMBAOS, 1978); estenose vulvovaginal (MENEUX, 1997) com subsequente dispareunia; despigmentação ou hiperpigmentação cutânea (SEKULA, 2013); xerostomia; fimose (REVUZ, 1987); bronquiectasia, bronquite, bronquiolite obliterante, obstrução do trato respiratório, estenose esofágica e fibrose oral grave (KIM, 2005). No presente caso descrito, nenhuma sequela foi observada até a alta do paciente.

Em suas pesquisas Oliveira, Sanches e Selores (2011) destacam que, a SSJ e a NET caracterizam-se como reações adversas a fármacos graves com uma morbidade e uma mortalidade importantes. O diagnóstico da SSJ/NET é clínico e apoiado pela histologia cujo principal achado é a necrose dos queratinócitos e a clivagem da junção dermo-epidérmica. O diagnóstico diferencial efetua-se com o eritema multiforme, a pustulose exantemática aguda generalizada. Portanto, o reconhecimento atempado destas situações é de extrema importância, para a intervenção, o mais precocemente possível, sendo que, a suspensão do fármaco que se pensa estar implicado é primordial.

Segundo Ferreira et al. (2012), que realizaram uma revisão bibliográfica acerca da assistência de enfermagem na SSJ, observou-se que a incidência da mesma está estimada entre 1 a 6 casos por um milhão de habitantes. Embora rara, esta patologia desencadeia um forte impacto emocional, social e econômico, demandando uma assistência diferenciada, pois carregam junto com a patologia, o medo da morte, a ansiedade e a vontade de viver. A SSJ consiste em uma reação alérgica grave, que envolve erupção cutânea nas mucosas podendo ocorrer nos olhos, nariz, uretra, genitália, trato gastrointestinal e trato respiratório, ocasionando processos de necrose, com causas muitas vezes desconhecidas.

No caso relatado, a região ocular e a genitália do paciente também foram afetadas, corroborando com o trabalho de Vanfleteren et al. (2003), que afirmam que o quadro ocular é caracterizado por uma conjuntivite purulenta bilateral, membranosa ou

pseudomembranosa, com adesão das pálpebras. Quando ocorre grave envolvimento ocular, podem-se desenvolver cicatrizes (NEVILLE et al., 2009), fato que retifica o caso em questão. A lubrificação dos olhos associada a antibióticos tópicos pode prevenir danos oculares (SCHWARTZ, MCDONOUGH e LEE, 2013). Então, no relato descrito, houve a prescrição por parte do oftalmologista de: vigadexa (cloridrato de moxifloxacino + fosfato dissódico de dexametasona); e epitezan pomada (acetato de retinol + aminoácidos + metionina + clorafenicol).

Os pacientes portadores da SSJ devem ser admitidos em hospitais que sejam capazes de fornecer cuidados intensivos e, se possível, em unidades de queimados. Um dos aspectos de maior relevância para o paciente se faz demonstrar também através do suporte emocional e psiquiátrico, pois neste momento o adoentado encontra-se confuso, angustiado, ansioso, deprimido e imobilizado pela condição da patologia sobre a sua real condição e sobrevida nos casos mais graves e severos de SSJ. As consequências a longo prazo podem ser muito sérias, envolvendo várias sequelas nos diversos órgãos do corpo. Contudo, se tratada de imediato à chance de cura é relativamente elevada (FERREIRA et al., 2012).

Novamente, destaca-se que, no presente caso descrito, nenhuma sequela foi observada até a alta do paciente.

Conforme Brito et al. (2012), que fizeram uma revisão sobre a SSJ, enfatizando a importância de reconhecer os sinais de hipersensibilidade tardia para manejo adequado da SSJ, no Brasil os dados sobre SSJ são escassos, mas estudos apontam uma ocorrência de 1,2 a 6 por milhões/ano. A SSJ pode ocorrer em pacientes de todas as idades, raças e sexo, e está relacionada principalmente ao uso de fármacos. A patogênese básica envolve uma reação de hipersensibilidade tardia a fármacos, sendo a etiologia é de difícil compreensão, haja vista que, em metade dos casos nenhum fator se encontra associado.

No entanto, muitas pesquisas sobre a SSJ revelam que, as reações de hipersensibilidade a imunocomplexos são desencadeados por: fármacos (sulfonamidas e penicilinas); infecções virais (herpes simples vírus); e neoplasias, como os principais fatores associados a ocorrência da SSJ. O reconhecimento nos estágios precoces é fundamental ao sucesso do tratamento, podendo definir o prognóstico

do paciente, pois a SSJ é potencialmente fatal, pois compromete de forma grave pacientes muitas vezes já debilitado (BRITO et al., 2012). A ocorrência da SSJ é extremamente rara, ocorre em todas as idades, em todas as raças e gêneros com incidência de 0,4-1,2 casos por milhão de pessoas/ano (ROUJEAU e STERN, 1994), ou, ainda, há relatos de 1,2-6 casos por milhão de pessoas/ano (WOLKENSTEIN e REVUZ, 1995). O pico de ocorrência, segundo Neville et al. (2009) é durante a segunda e a terceira década de vida (BASTUJI-GARIN, 1993), convergindo com o caso descrito nesse estudo onde o paciente tem 24 anos.

A incidência anual de NET é estimada em 0,4 a 1,9 casos por milhão de habitantes ao redor do mundo (RZANY et al., 1999; LA GRENADE et al., 2005; LISSIA et al., 2010). Já a SSJ é estimada em 1,2 a 6 casos por milhão (FRENCH e PRINS, 2003). A distribuição entre os gêneros é semelhante em crianças, enquanto em adultos, as mulheres são mais afetadas (aproximadamente 3 mulheres para cada 2 homens). A incidência de ambas as doenças é 1.000 vezes maior em portadores de HIV, passando para 1 caso a cada 1.000 portadores (MITTMANN et al., 2012). Essa incidência superior parece estar relacionada ao uso de drogas antirretrovirais (SAKA et al., 2013).

No presente relato de caso, o paciente não é portador do vírus HIV e pertence ao gênero masculino, o que é menos frequente, conforme as citações dos autores supra citados.

Borges et al. (2013), relatam o caso de uma paciente, D.F. 23 anos, solteira, estudante, com diagnóstico de pancitopenia periférica e SSJ. A paciente fez uso de um comprimido de Dramin B6® para estado nauseoso e uma semana depois da admissão no Hospital Regional do Baixo Amazonas do Oeste do Pará (HRBA), apresentou vermelhidão da pele e prurido generalizado, respeitando palmas, plantas e mucosas, evoluindo progressivamente com múltiplas lesões dermatológicas difusas, hematomas, sufusões hemorrágicas, edema logístico, descamação, febre alta e desconforto respiratório. Foi internada em caráter de urgência, iniciando a terapêutica antimicrobiana, suspensão do fármaco indutor do quadro, além de luidoterapia venosa, sintomáticos, fator estimulador de colônia granulocítico (G-CSF) para recuperação rápida da neutropenia e redução do risco séptico.

De acordo com Tinoco et al. (2014), a SSJ é uma reação cutâneo-mucosa grave causada especialmente pelo uso de medicamentos. A morbimortalidade durante seu curso é elevada. Entretanto, quando bem conduzida, as lesões não deixam cicatrizes.

Em seus estudos, Tinoco et al. (2014), relatam o caso de SSJ, associada ao uso de alopurinol, do paciente M.S.B., do sexo masculino, 18 anos, de Itaperuna (RJ). O paciente há quatro dias iniciara quadro de coriza, conjuntivite e amigdalite que evoluiu com as seguintes lesões: maculopapulares em face, tronco e membros de forma descendente; bolhosas em região cervical bilateralmente; edema em lábios com lesão descamativa, que comprometia a abertura bucal e palato recoberto por placa esbranquiçada. E mais recentemente, o paciente havia sido diagnosticado com gota e havia iniciado a administração do alopurinol, há três semanas. Interrompeu a medicação por conta própria havia 10 dias, negando ainda outras comorbidades e alergias medicamentosas.

Conforme Castelain e Humbert (2012), na SSJ o descolamento epidérmico é inferior a 10% da área de superfície corporal. Já na NET o descolamento epidérmico atinge pelo menos 30% da área de superfície corporal, configurando uma situação mais severa. Entre estes dois limites são consideradas formas intermediárias ou síndrome de sobreposição SSJ e NET.

Os sintomas prodrômicos, bem como características como: máculas eritemato-violáceas que rapidamente adquire a tonalidade violácea; formação de bolhas flácidas de conteúdo sero-hemorrágico; e descolamento epidérmico maior que 30% da superfície corporal, estão condizente com o caso clínico relatado, haja vista que, o paciente teve febre, anorexia, mal-estar generalizado, lesões cutâneas típicas com eritema violáceo confluyente e bolhas disseminadas pelo tronco, extremidades inferiores e superiores, face (exceto couro cabeludo) e lesões vesículo-bolhosas ulcerativas na cavidade bucal, especialmente lábios superiores e inferiores, com acometimento ocular bilateral e genitália externa.

Schwartz, Mcdonough e Lee (2013) ainda ressaltam que, as mucosas internas, tais como as dos tratos digestivo, respiratório e urinário também são afetadas, produzindo diarreia, dor abdominal, lesão hepática, síndrome da angústia respiratória do adulto,

hipoxemia, insuficiência renal aguda, anemia, hipovolemia, miocardite e choque. Esses fatos não foram evidenciados no presente relato de caso.

Oliveira et al. (2015) relatam a atuação da equipe multiprofissional a uma paciente com SSJ/NET, internada no Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA) em Santarém, Pará no ano de 2014, com ênfase na atuação dos profissionais farmacêuticos e fisioterapeutas, por meio de uma pesquisa bibliográfica e documental. Trata-se da paciente, L.M.S, feminino, 32 anos, natural do município de Rurópolis, parda, do Lar, deu entrada no pronto-atendimento do HRBA em 09 de março de 2014, apresentando: processo alérgico com lesões epidérmicas em todo o corpo; nas mucosas; e dor generalizada. Na reconciliação farmacêutica, a paciente informou que estava fazendo uso dos fármacos fenitoína e dexametasona desde o início de fevereiro. Após o término da dexametasona, manifestou prurido cutâneo, posteriormente, corpo eritematoso e bolhoso, referindo febre e náusea, apresentando mucosas inflamadas, sendo que a sintomatologia progredia consideravelmente com o passar dos dias.

Em decorrência do elevado risco de agravamento do estado da paciente L.M.S, a mesma foi transferida para a UTI do HRBA, na qual permaneceu por 10 dias, demonstrando involução das bolhas, descamação da pele, mas ainda com eritema cutâneo difuso, lesões cutâneas expostas e lesão labial com discreto sangramento oral, além de evoluir para um quadro de pneumonia. Assim, realizado o acompanhamento multiprofissional para com esta paciente, observou-se a evolução do quadro clínico e por não apresentar queixas e ter obtido melhora nas lesões tegumentares, após 24 dias de internação recebeu alta hospitalar em, 02 de abril de 2014, recebendo orientações pós-alta de toda a equipe multiprofissional (OLIVEIRA et al., 2015).

De acordo com Revuz et al. (1987) e Lebargy et al. (1997), nos casos da SSJ/NET ainda se pode observar lesões e crostas hemorrágicas evidentes no vermelhão dos lábios e mucosa bucal, e em 90% dos casos da SSJ/NET a mucosa oral, ocular e genital são atingidas. Acrescenta-se ainda que o desenvolvimento primariamente das lesões ulcerativas, manifestam-se na mucosa bucal (NEVILLE et al., 2009), manifestações que foram observadas no paciente, objeto de estudo no presente caso relatado.

Paiva Filho et al. (2015) relatam o caso de E.R.V, 38 anos, casado, alfabetizado, profissão pedreiro, residente na cidade de São Domingos das Dores-MG. Paciente etilista crônico, tabagista, previamente hígido, sem comorbidades. Deu entrada no Pronto Atendimento Municipal (PAM) no dia 03 de fevereiro de 2015, com queixa de odinofagia, febre não aferida e lesões pruriginosas múltiplas em toda a superfície corporal. Negava alergia medicamentosa, relatando um episódio de crise convulsiva há 8 dias atrás, referindo ainda que nunca ficou hospitalizado e que havia feito uso de chá de ervas não especificado 48 horas antes do aparecimento das lesões.

A hipótese diagnóstica do caso em questão foi a SSJ. Dados sobre a síndrome no Brasil ainda são escassos em relação a sua prevalência, e apesar de ser extremamente rara e acometer todos os gêneros e raças, a SSJ tem alto potencial de morbi-mortalidade, sendo fatal em 5% dos casos. Sua causa é devido à hipersensibilidade a imuno-complexo oriundo de uma desordem imunológica, envolvendo vasos superficiais, e resultando em um processo patológico. Em metade dos casos nenhuma etiologia é encontrada (PAIVA FILHO et al., 2015).

Conforme Paiva Filho et al. (2015), não há diagnóstico laboratorial específico, que estabeleça qual substância desencadeia as manifestações da SSJ, no entanto, em pesquisas, já foram relatados mais de cem medicamentos causadores desta enfermidade, dentre os quais se destacam: as sulfonamidas, a associação trimetropima-sulfametoxazol, hidantoínas, carbamazepinas, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, clormezanona, alopurinol e aminopenicilinas foram responsáveis por cerca de dois terços dos casos de SSJ atribuídos a fármacos em estudos de diferentes países. O diagnóstico da SSJ é clínico e seu tratamento é de suporte. Hidratação e reposição de eletrólitos, cuidado especial a vias aéreas, controle do ambiente, manipulação asséptica, acesso venoso periférico distante das lesões, nutrição oral, antibioticoterapia e administração de controle da dor e ansiedade fazem parte do tratamento.

Quanto aos principais fármacos desencadeantes da SSJ e NET, embora a etiopatogenia seja incerta e provavelmente é um processo mediado imunologicamente, uma das prováveis causas, seja a exposição a drogas e medicamentos (NEVILLE et al., 2009),

ratificando com o trabalho de Brinca et al. (2011), no qual, afirmam que os principais fármacos desencadeantes da SSJ e NET, são: o alopurinol, os antibióticos, anticonvulsivantes, os anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais, nevirapina, analgésicos opióides, a trastuzumab e a sulfassalazina. O paciente analisado nesse relato de caso fazia uso de carbamazepina, o que corrobora com as citações desses autores.

Hung (2010) ainda esclarece que, alguns fenótipos do MHC são associados a um maior risco para o desenvolvimento de NET, tais como o alelo HLA-B*1502, que predispõe a reações adversas a fármacos anticonvulsivantes, como a carbamazepina, o que faz Yang (2007) sugerir que alótipos como esse estão envolvidos na patogênese da doença. Fato que pode explicar a reação farmacodérmica do paciente desse relato de caso à carbamazepina.

As pesquisas consultadas revelam que, a eliminação do agente causador deve ser realizada o mais breve possível (CZUBKOWSKA, 2000; PETER, 2006). Neville et al. (2009) por sua vez afirmam que, deve-se optar por encaminhar esses pacientes à unidade de queimados, com a finalidade de prevenir infecções secundárias, pois a sepse tem sido relatada como uma das principais causas de óbito dessa doença.

O Estado de Roraima ainda não dispõe de unidade de queimados, no entanto, utilizaram-se os recursos necessários e disponíveis para o caso relatado, fazendo a melhor assistência nas condições oferecidas. No entanto, mesmo perante as limitações, aos entraves burocráticos, sociais, econômicos e culturais quanto à melhor assistência aos pacientes portadores de SSJ/NET, há necessidade de novas pesquisas e os estudos devem continuar nessa área.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estabelecimento de tratamento e assistência aos pacientes que desenvolvem a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), demanda uma abordagem multidisciplinar com um diagnóstico rápido, identificação e suspensão do fármaco suspeito, avaliação do prognóstico, terapêutica de suporte e o seguimento ambulatorial. Nesse contexto, o reconhecimento é

fundamental para uma intervenção precoce, visando diminuir a elevada morbimortalidade.

Nesse sentido, pode-se destacar que o esclarecimento da fisiopatologia poderá trazer indicações importantes para o melhor tratamento, haja vista que, ainda não foi identificado nenhum tratamento específico capaz de alterar a progressão do descolamento epidérmico, no entanto, pode-se ressaltar que o tratamento de suporte torna-se crucial na melhora clínica. Aliado a isso, o rastreamento farmacogenético de indivíduos susceptíveis, poderá permitir a prevenção de alguns casos de doença no futuro e, eventualmente, utilização de agentes imunomoduladores.

Isso vem ao encontro da confirmação da hipótese que também norteou o presente relato de caso, partindo do pressuposto básico de que, a SSJ/NET embora seja uma patologia de ocorrência rara, apresenta implicações sérias que podem colocar em risco a vida do paciente. No entanto, quando o diagnóstico é realizado precocemente e os clínicos solicitam a troca ou interrupção do uso da medicação promotora da patologia, diminui a probabilidade de evoluir para quadros graves ou até mesmo ao óbito, conforme pôde ser evidenciado nesse estudo.

O presente relato evidenciou que o tratamento medicamentoso, bem como o aporte calórico e protéico da dieta, associado ao tratamento das lesões cutâneas e oculares, proporcionaram regressão importante das lesões e resultaram em menor tempo de internação e também de custos hospitalares. É importante ressaltar que, o conhecimento por parte da equipe multiprofissional acerca da SSJ/NET e sobre o tratamento adequado, pode fazer a diferença no diagnóstico diferencial e na sua conduta clínica.

As manifestações clínicas apresentadas pelo paciente R.D., que foi admitido no Hospital Geral de Roraima (HGR), estão de acordo com o relatado na literatura. Nesse contexto, identifica-se que as práticas assistenciais, não somente no âmbito da área de infectologia, mas, em conjunto com a equipe multiprofissional em saúde, envolvendo as áreas de dermatologia, pneumologia, oftalmologia, dentre outras como a patológica e nutrição, revelam-se fundamentais para a evolução clínica e recuperação total do paciente.

Novamente, ressalta-se que as características apresentadas no presente relato de caso de paciente acometido por SSJ/NET, encontram-se relatadas na maioria das pesquisas consultadas, apenas as sequelas não são encontradas. Ressalta-se ainda que a conduta utilizada no HGR estava de acordo com a indicada pelos autores pesquisados, que compreendem as seguintes ações: suspensão do fármaco indutor; tratamento e medidas sintomáticas para melhorar a qualidade de vida do paciente; correção hematológica e prevenção de infecções secundárias e sepses.

É importante ainda destacar que, o conhecimento da SSJ/NET bem como dos sinais de hipersensibilidade tardia, assume grande relevância no cotidiano dos profissionais de saúde, que convivam diretamente com esses pacientes. O relato de caso revelou que, o uso de fármaco necessita ser cada vez mais pensado enquanto agente causador de uma emergência em infectologia e dermatologia, diante de um paciente com lesões cutâneas graves. Aliado a isso, vale alertar e conscientizar à população, sobre automedicação e a ingestão de substâncias desconhecidas sem prescrição médica, afinal, o mal uso de fármacos pode gerar grave risco a saúde e pode levar ao óbito.

Ao final, pode-se destacar que, este relato contribuiu para aprofundar o conhecimento sobre a SSJ/NET, para estabelecer o mais rápido possível o diagnóstico e o tratamento rápido e de qualidade com intervenção precoce, buscando a cura e evitando o desfecho negativo.

REFERÊNCIAS

1. ANG, C.; TAY, Y. Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony stimulating factor in patients with Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Pharmacology and therapeutics.**, v. 50, n. , p. 1570-1578, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743691>> Acesso em: 15 jan. 2017.
2. BALDWIN, B. T. et al. Case of fatal toxic epidermal necrolysis due to cardiac catheterization dye. **J Drugs Dermatol.**, v. 9, n. 7, p. 837-840, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677540>> Acesso em: 31 mar. 2017.
3. BASTUJI-GARIN, S. et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, and erythema multiforme. **Arch Dermatol.**, v. 129, n. 1, p. 92-96, Jan 1993. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420497>> Acesso em: 15 jan. 2017.
4. BASTUJI-GARIN, S. et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. **J Invest Dermatol.**, v. 115, n. 2 , p. 149-153, Aug 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10951229>> Acesso em: 31 jan. 2017.

Déborah Acássia Mamed Rodrigues, Jucineide Vieira Araújo, Kelly Karine Fraga Vieira– **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR**

5. BERKOW, R. **Inflamação da pele**. Cap. 195. Seção 18. Manual Merck. Saúde para a Família. Disponível em: <<http://www.manualmerck.net/?id=221&cn=1802&ss=.html>>. Acesso em: 15 jan. 2017.
6. BLASZCZYK, B. et al. Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions. **Pharmacological reports.**, v. 65, n. 2, p. 399-409, Jan 2013. Disponível em: < http://www.if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2013/2_399.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2017.
7. BOORBOOR, P. et al. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilization and decreases infection in elderly patients. **Burns.**, v. 34, n. 4, p. 487-492, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919820>>. Acesso em: 31 mar. 2017.
8. BORCHERS, A.T. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Autoimmun Rev.**, v. 7, n. 8, p. 598-605, Sep 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18603022>> Acesso em: 23 mar. 2017.
9. BORGES, K.O. Síndrome de Stevens-Johnson e toxicidade medular farmacológica pelo uso de Dramin: relato de um caso no Baixo Amazonas. **Rev Bras Hematol Hemoter.** 35(Supl. 1):41-244, 2013. Disponível em: <<rbhh.org/pt/pdf/X151684413778409/S300/>> Acesso em: 23 mar. 2017.
10. BRINCA, A. et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica – casuística de 10 anos. **Revista da SPDV.** V. 69, n. 3, p. 403-411, 2011. Disponível em: <<http://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/76>> Acesso em: 31 mar. 2017.
11. BRITO, H.A.V. et al. Síndrome de Stevens-Johnson: Uma Revisão de Literatura. **II Simpósio Mossoroense de Anatomia Clínico-Cirúrgica - SMACC Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN.** 07 e 08 de Dezembro de 2012. Disponível em: <<files.smacc.webnode.com.br/200000182-71daf72d4f/ANAIS%20SMACC%20II.pdf>> Acesso em: 23 mar. 2017.
12. BULISANI, A.C. et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva.**, v. 18, n. 3, p. 292-297, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n3/v18n3a12.pdf>>. Acesso em: 23 mar. 2017.
13. CABRAL, L. et al. Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell): uma patologia para as unidades de queimados. **Acta Médica Portuguesa.**, v. 17, n. , p. 129-140, 2004. Disponível em: <<http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/226/1/NECR%C3%93LISE%20EPID%C3%89RMICA%20T%C3%93XICA%20129-140.pdf>> Acesso em: 21 mar. 2017.
14. CAMPANA, A.O. Metodologia da investigação científica aplicada à área biomédica – 2. Investigações na área médica. **J Pneumol** 25(2), mar./abr. 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v25n2/v25n2a5.pdf>> Acesso em: 21 mar. 2017.
15. CASTELAIN, F.; HUMBERT, P. Toxic epidermal necrolysis. **Current Drug Safety.**, v. 7, n. 5, p. 332–338, 2012. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cds/2012/00000007/00000005/art00002?crawler=true>> Acesso em: 21 mar. 2017.
17. CFM. **Resolução CFM N°1931/2009.** Aprova o Código de Ética Médica. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/novocodigo/integra.asp>> Acesso em: 15 mar. 2017.
18. CHAVE, T. A. et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. **Br J Dermatol.**, v. 153, n. 2, p. 241-253, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086734>> Acesso em: 15 mar. 2017.
19. COCKEY et al. Stevens Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. **Am J Clin Oncol.**, v. 19, n. 1, p. 32-34, 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554032>> Acesso em: 22 mar. 2017.
20. CNS/MS. Conselho Nacional de Saúde/MS. **Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012.** Estabelece Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>> Acesso em: 22 mar. 2017.

Déborah Acássia Mamed Rodrigues, Jucineide Vieira Araújo, Kelly Karine Fraga Vieira– **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR**

21. CZUBKOWSKA, I. et al. Erythema multiforme in children versus Stevens-Johnson syndrome. **WiadLek.**, v. 53, n. 1-2, p. 43-48, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10806920>> Acesso em: 31 mar. 2017.
22. DOWNEY, A. et al. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. **Journal of the American Academy of Dermatology.**, v. 66, n. 6, p. 995-1003, 2012 Jun. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169256>> Acesso em: 31 mar. 2017.
23. DUARTE, A.F. et al. Toxidermia à carbamazepina apresentação invulgar. In: **Acta Med Port.**, v. 23, n. 2, p. 267-272, 2010. Disponível em:
24. <<http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/606/290>> Acesso em: 24 mar. 2017.
25. EGAN, C.A.; GRANT, W.J.; MORRIS, S.E. et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. **J Am Acad Dermatol** 1999;40:458-461. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962299704974>> Acesso em: 30 mar. 2017.
26. FERREIRA, S.B. et al. Assistência de Enfermagem na Síndrome de Stevens Johnson (SSJ). In: **XV Semana de Iniciação Científica da Urca. 10 a 15 de dezembro de 2012.** Disponível em: <<http://www.urca.br/semanaic/site/xv/anais/arquivos/ENFERMAGEM.pdf>> Acesso em: 23 mar. 2017.
27. FINKELSTEIN, Y. et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. **Pediatrics.**, v. 128, n. 4, p. 723-728, 2011 Oct. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890829>> Acesso em: 30 mar. 2017.
28. FIROZ, B. F. et al. Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. **Journal of the American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology.**, v. 67, n. 4, p. 630-635, 2012 Oct. Disponível em: <[http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(14\)01588-6/abstract](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(14)01588-6/abstract)> Acesso em: 15 mar. 2017.
29. FISCHER, M; FIEDLER, E.; MARSCH, W.C. et al. Antitumor necrosis factor-alpha antibodies (Infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. **Br J Dermatol** 2002;146:707-9. Disponível em:
30. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966713>> Acesso em: 30 mar. 2017.
31. FOURNIER, S. et al. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 14, n. 6, p. 558-559, Jun 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588837>> Acesso em: 31 mar. 2017.
32. FRACAROLLI, T. S. et al. Necrólise epidérmica tóxica induzida pelo lansoprazol. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, 2013, v. 88, n. 1, p. 116-119. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/textecc/traducao/dermatologia/files/artigos/doencabolhosa.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2017.
33. FRENCH, L. E.; PRINS, C. Toxic epidermal necrolysis. In: BOLOGNIA, J.L.; JORIZZO, J.L.; RAPINI, R.P. Editors. **Dermatology.** Edinburgh: Mosby; 2003.
34. FRITSCH, P. O.; SIDOROFF, A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **Am J Clin Dermatol.**, v. 1, n. 6, p. 349-360, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702611>> Acesso em: 31 mar. 2017.
35. GARCIA-DOVAL, I. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? **Arch Dermatol.**, v. 136, n. 3, p. 323-327, Mar 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10724193>> Acesso em: 15 mar. 2017.
36. GARDEZI, S. A. A. et al. A clinicetiological study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Journal of Parkistan Association of Dermatologists.**, v. 23, n. 1, p. 5-13, 2013. Disponível em:

Déborah Acássia Mamed Rodrigues, Jucineide Vieira Araújo, Kelly Karine Fraga Vieira– **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR**

37. <<http://www.jpap.org.pk/January%20March%202013/2.%20Original%20article%20Clinic-o-etiological%20study%20of%20SJS-%20TEN.pdf>> Acesso em: 31 mar. 2017.
38. GIL, A.C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2007.
39. GERULL, R.; NELLE, M.; SCHAIBLE, T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. **Critical Care Medicine.**, v. 39, n. 6, p. 1521-1532, Jun 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358399>> Acesso em: 15 mar. 2017.
40. GHISLAIN, P.D.; ROUJEAU, J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. **Dermatol Online J.**, v. 8, n. 1, p. 1087-1108, Jun 2002. Disponível em:
41. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165215>> Acesso em: 15 mar. 2017.
42. GOERZ, G.; TSAMBAOS, D. Eruptive nevocytic nevi after Lyell's syndrome. **Arch Dermatol.**, v. 114, n. 9, p. 1400-1401, 1978. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/539302>> Acesso em: 31 mar. 2017.
43. GRIEB, G. et al. A rare case of toxic epidermal necrolysis with unexpected Fever resulting from dengue virus. **Case Rep Dermatol.**, v. 2, n. 3, p. 189-194, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079534/>> Acesso em: 31 mar. 2017.
44. GUIMARÃES, J.R. et al. Incidência de necrólise epidérmica tóxica em pacientes admitidos no setor de clínica médica, de um hospital terciário, na cidade de Salvador-Bahia. In: Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, v. 14, n. 3, p. 343-349, set./dez. 2015. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/download/14979/10885>> Acesso em: 15 mar. 2017.
45. HADDAD, C. et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Are Drug Dictionaries Correctly Informing Physicians Regarding the Risk? **Drug Safety.**, v. 36, n. 8, p. 681-686, 2013 Jun. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743691>> Acesso em: 15 mar. 2017.
46. HARR, T.; FRENCH, L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. **Orphanet Journal of Rare Diseases.**, v. 5, n. 1, p. 39, Jan 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018455/>> Acesso em: 15 mar. 2017.
47. HUNG, S.I. et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. **Pharmacogenomics.**, v. 11, n. 3, p. 349-356, 2010. Disponível em:
48. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20235791>> Acesso em: 31 mar. 2017.
49. HUNGER, R.E.; HUNZIKER, T.; BUETTNER, U. et al. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- α treatment. **J Allergy Clin Immunol** 2005;923-4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210071>> Acesso em: 30 mar. 2017.
50. KHALAF, D. et al. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. **Mediterr J Hematol Infect Dis.**, v. 3, n. 1, p. , 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103263/>> Acesso em: 31 mar. 2017.
51. KIM, H.I. et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. **The Korean Journal of Internal Medicine.**, v. 27, n. 2, p. 203-210, Jun 2012. Disponível em:
52. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372805/>> Acesso em: 31 mar. 2017.
53. KOH, M.J.A.; TAY, Y.K. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. **Current opinion in pediatrics.**, v. 21, n. 4, p. 505-510, Aug 2009. Disponível em:

Déborah Acássia Mamed Rodrigues, Jucineide Vieira Araújo, Kelly Karine Fraga Vieira– **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR**

54. <http://mobile.journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2009/08000/An_update_on_Stevens_Johnson_syndrome_and_toxic.15.aspx> Acesso em: 15 mar. 2017.
55. KORMAN, N. J. Doenças maculosas, papulosas, vesicobolhosas e pustulosas. In: CECIL. **Tratado de medicina interna**. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
56. LA GRENADE, L. et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. **Drug Saf.**, v. 28, n. 10, p. 917-924, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16180941>>. Acesso em: 31 mar. 2017.
57. LEBARGY, F. et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. **Intensive Care Med.**, v. 23, n. 12, p. 1237-1244, Dec 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9470079>> Acesso em: 23 mar. 2017.
58. LETKO, E. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. **Ann Allergy Asthma Immunol.** 2005 Apr;94(4):419-36; quiz 436-8, 456. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15875523>> Acesso em: 23 mar. 2017.
59. LISSIA, M. et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). **Burns.**, v. 36, n. 2, p. 152-163, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766401>> Acesso em: 23 mar. 2017.
60. MAGINA, S. et al. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. **Dermatology.**, v. 207, n. 1, p. 33-36, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12835545>> Acesso em: 31 mar. 2017.
61. MENEUX, E. et al. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. **J Reprod Med.**, v. 42, n. 3, p. 153-156, 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/9109082/>> Acesso em: 31 mar. 2017.
62. MATOS, Biblioteca Paulo de Carvalho. **Tipos de revisão de literatura**. Botacatu/SP, 2015. Disponível em: <<http://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>> Acesso em: 15 mar. 2017.
63. MINAYO, M. C.S. **O desafio do conhecimento: Pesquisa qualitativa em saúde**. 9. ed. São Paulo: Hucitec, 2006.
64. MITTMANN, N. et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. **Am J Clin Dermatol.**, v. 13, n. 1, p. 49-54, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22145749>> Acesso em: 31 mar. 2017.
65. MOCKENHAUPT, M. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. TheEuroSCAR-study. **J Invest Dermatol.**, v. 128, n. 1, p. 35-44, Jan 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805350>> Acesso em: 31 mar. 2017.
66. MOCKENHAUPT, M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Expert review of clinical immunology.**, v. 7, n. 6, p. 803-813, Nov 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014021>> Acesso em: 15 mar. 2017.
67. NEVILLE, B.W. et al. Doenças dermatológicas. In: NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
68. NORDON, D.G. Necrólise epidérmica tóxica desencadeada por alopurinol. Relato de caso. In: **Rev Bras Clin Med**. São Paulo, 2011 nov-dez;9(6):448-50. Disponível em: <<http://www.sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2011-06.pdf>> Acesso em: 23 mar. 2017.
69. OLIVEIRA, A.; SANCHES, M.; SELORES, M. O Espectro clínico síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. **Acta Med Port.**, v. 24, n. 4, p. 995-1002, 2011. Disponível em:
70. <www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/.../1151> Acesso em: 23 mar. 2017.

Déborah Acássia Mamed Rodrigues, Jucineide Vieira Araújo, Kelly Karine Fraga Vieira– **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR**

72. OLIVEIRA, A.S. et al. Atuação multiprofissional a uma paciente com síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica com ênfase na terapia farmacêutica e fisioterápica: relato de caso. **III Congresso Amazônico de Saúde e Qualidade de Vida**. De 18 a 22 de maio de 2015. Disponível em: <http://paginas.uepa.br/casqv/anais/pdf/Anais_III.pdf> Acesso em: 23 mar. 2017.
73. PAIVA FILHO, G. Stevens-Johnson: Um Relato de Caso. In: Encontro de Iniciação Científica 2015. **Pesquisa, Inovação e Conhecimento**. Disponível em: <<http://unec.versatecnologia.com.br/wp-content/uploads/2016/03/ANAIS-ENIC-2015.pdf>> Acesso em: 31 mar. 2017.
74. PAQUET, P.; JACOB, E.; DAMAS, P. et al. Treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) with intravenous human immunoglobulins. **Burns** 2001;27:652-5. Disponível em: <[http://www.burnsjournal.com/article/S0305-4179\(01\)00005-5/abstract](http://www.burnsjournal.com/article/S0305-4179(01)00005-5/abstract)> Acesso em: 30 mar. 2017.
75. PAPAY, J. et al. Spontaneous adverse event reports of Stevens – Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis: detecting associations with medications. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety.**, v. 21, n. 3 , p. 289-296, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139991>>Acesso em: 31 mar. 2017.
76. PETER, A.W. Imunopatologia. In: RUBIN E. **Patologia: Bases Clinicopatológicas da medicina**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
77. PRINS, C.; KERDEL, F.A.; PADILLA, R.S. et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. **Arch Dermatol** 2003;139:26-32. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533160>> Acesso em: 30 mar. 2017.
78. REVUZ, J. et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. **Arch Dermatol.**, v. 123, n. 9 , p. 1160-1165, Sep 1987. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3632000>> Acesso em: 15 mar. 2017.
79. ROUJEAU, J.C.; STERN, R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. **N Engl J Med.**, v. 331, n. 19, p. 1272-1285, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7794310>> Acesso em: 15 mar. 2017.
80. ROUJEAU, J. C. et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). **J Am Acad Dermatol.**, v. 23, n. 6, p.1039-1058, 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2273103>> Acesso em: 15 mar. 2017.
81. ROUJEAU, J. C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. **Toxicology.**, v. 209, n. 2 , p. 123-129, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767024>> Acesso em: 15 mar. 2017.
82. RZANY, B. et al. Risk of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study group of the international case control study on severe cutaneous adverse reactions. **Lancet.**, v. 353, n. 9171 , p. 2190-2194, Jun 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10392983>> Acesso em: 31 mar. 2017.
83. SAKA, B. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four countries. **Int J Dermatol.**, v. 52, n. 5, p. 575-579, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23330601>> Acesso em: 31 mar. 2017.
84. SCHWARTZ, R. A.; MCDONOUGH, P. H.; LEE, B. W. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. **Journal of the American Academy of Dermatology.**, v. 69, n. 2, p. 173, Aug 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866878>> Acesso em: 15 mar. 2017.
85. SCHWARTZ, R. A.; MCDONOUGH, P. H.; LEE, B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology.**, v. 69, n. 2, p. 187. e 1-16, 2013

Déborah Acássia Mamed Rodrigues, Jucineide Vieira Araújo, Kelly Karine Fraga Vieira– **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Um Relato de Caso no Serviço de Infectologia/Pneumologia do Hospital Geral de Roraima (HGR) na Cidade de Boa Vista/RR**

- Aug. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866879>> Acesso em: 15 mar. 2017.
88. SEKULA, P. et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **J Invest Dermatol.**, v. 133, n. 5, p. 1197-1204, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389396>> Acesso em: 31 mar. 2017.
89. SOARES, M.A.; SANTOS, D. Reações adversas cutâneas: síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. In: **Guia de Reações Adversas a Medicamentos**. 28/01/2011. Disponível em: <http://ufn.med.up.pt/wp-content/uploads/2015/06/steven_johnson.pdf> Acesso em: 23 mar. 2017.
90. TINOCO, P. et al. Relato de Caso: Síndrome de Stevens Johnson associada ao uso se Alopurinol. In: **Braz J Otorhinolaryngol**. 2014;80(Supl. 2): S12-S210. Disponível em: <http://www.aborlccf.org.br/imagebank/44_CONGRESSO_BRASILEIRO_DE_ORL_3_PARRTE_X1808869414677048_S300_pt.pdf> Acesso em: 31 mar. 2017.
91. VALEYRIE-ALLANORE, L. et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Br J Dermatol.**, v. 163, n. 4, p. 847-853, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500799>> Acesso em: 31 mar. 2017.
92. VANFLETEREN, I.; GYSEL, D. V.; DE BRANDT, C. Stevens-Johnson Syndrome: a diagnostic challenge in the absence of skin lesions. **Pediatr Dermatol.**, v. 20, n. 1, p. 32-34, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12558848>> Acesso em: 15 mar. 2017.
93. VERGARA, S.C. **Projetos e relatórios de pesquisa em administração**. 10. ed. São Paulo: Atlas, 2009.
94. VERN-GROSS, T.Z.; KOWAL-VERN, A. Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis syndrome in patients undergoing radiation therapy: a literature review. **American Journal of Clinical Oncology.**, v. 37, n. 5, p. 506-513, Oct 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892429>> Acesso em: 31 mar. 2017.
95. VIARD, I.; WEHRLI, P.; BULLANI, R. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. **Science** 1998;282:490-3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9774279>> Acesso em: 30 mar. 2017.
96. WATANABE, R. et al. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). **European journal of dermatology: EJD.**, v. 21, n. 6, p. 889-894, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873140>> Acesso em: 15 mar. 2017.
97. WETTER, D.A; CAMILLERI, M.J. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. **Mayo Clinic proceedings.**, v. 85, n. 2, p. 131-138, Feb 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20118388>> Acesso em: 15 mar. 2017.
98. WOLKENSTEIN, P.; REVUZ, J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and preventions. **Drug saf.**, v. 13, n. 1, p. 56-58, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8527020>> Acesso em: 31 mar. 2017.
99. YANG, C.W. et al. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 120, n. 4, p. 870-877, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697703>> Acesso em: 31 mar. 2017.
100. YIN, R. K. **Estudo de caso: planejamento e métodos**. 3.ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.