

NÉCROLISE EPIDÉRMICA TÓXICA NO BRASIL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN BRAZIL: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

Vinicius Cabral de Lara ^{1a}
 Marcos Fernandes Mourão ¹
 Gisele Aparecida Fófano ²

¹ *Discente do curso de Medicina da FAGOC*

² *Docente do curso de Medicina da FAGOC*

^a *viniciuscabrallara@hotmail.com*

RESUMO

Introdução: A Necrólise Epidérmica Tóxica é uma reação cutânea grave, normalmente em resposta ao uso de determinados fármacos. Encontra-se no mesmo espectro da Síndrome de Stevens-Johnson, afetando no mínimo 30% da superfície corporal. Apresenta repercussão multissistêmica, com incidência de 1 a 1,3 casos por milhão de pessoas/ano e mortalidade chegando a 70%. **Objetivos:** Discutir causas, consequências e epidemiologia da doença, especialmente no Brasil. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura na base de dados do SciELO (Scientific Eletronic Library Online), utilizando como descritores: Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Também foi usada a plataforma UpToDate. **Resultados e Discussão:** Foi observado que os casos relatados no Brasil estão em consonância com a literatura internacional no que se diz respeito a medicamentos envolvidos, sexo mais acometido, além da apresentação clínica e de complicações como acometimento ocular. Porém, houve discrepâncias em relação a mortalidade e critérios para definição do diagnóstico e prognóstico. **Conclusão:** Nota-se que casos do tipo são pouco relatados no Brasil

e esses poucos apresentam falta de informações quando comparados ao que se prega na literatura internacional.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson. Epidemiologia. Hipersensibilidade a Drogas.

ABSTRACT

Introduction: Toxic Epidermal Necrolysis is a severe cutaneous reaction, usually in response to the use of certain drugs. It is on the same spectrum of Stevens-Johnson Syndrome, affecting at least 30% of the body surface. It presents a multisystemic repercussion, with incidence of 1 to 1.3 cases per million people / year and mortality reaching 70%. **Objectives:** Discuss causes, consequences and epidemiology of the disease, especially in Brazil. **Methodology:** A literature review was carried out in the SciELO database (Scientific Electronic Library Online), using as descriptors: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. The UpToDate platform was also used. **Results and Discussion:** It was observed that the cases reported in Brazil are in line with the international literature regarding the drugs involved, sex more affected, besides clinical presentation and complications such as ocular involvement. However, there were discrepancies in mortality and criteria for diagnosis and prognosis. **Conclusion:** It is noted that cases of this kind are rarely reported in Brazil and these few present lack of information when



compared to what is predicted in the international literature.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome. Epidemiology. Drug Hypersensitivity.

INTRODUÇÃO

A necrólise epidérmica tóxica (NET) ou Síndrome de Lyell é uma reação cutânea grave, geralmente em resposta ao uso de determinados fármacos, sendo causa de cerca de 1% das internações hospitalares por reações medicamentosas¹. Também pode ser desencadeada por algumas infecções virais e bacterianas, principalmente em crianças e em até um terço dos casos ser considerada idiopática^{2,3}.

É uma reação do mesmo espectro da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), porém com maior gravidade, afetando mais de 30% da área corporal contra menos de 10% da SSJ. A patologia geralmente é precedida por uma fase de pródromo com sintomas inespecíficos como febre, dor de garganta, mal-estar, artralgias, mialgias, cefaleia, tosse e queimação ocular, que persistem por até uma semana⁴.

Apresenta repercussão multissistêmica, sendo caracterizada por destacamento da epiderme secundário à necrose, tendo como características o surgimento de erupção eritematosa simétrica na face e na parte superior do tronco, com extensão crânio-caudal, provocando o destacamento epidérmico e dor na pele. O estabelecimento da extensão completa do quadro acontece geralmente em questão de horas^{4,5}.

Pode haver também comprometimento sistêmico, com erosões esofágicas, elevação de transaminases em até 50% dos casos, hepatite em 10%, colite pseudomembranosa e pancreatite, além de erosões traqueobrônquicas e edema intersticial pulmonar. Anemia e linfopenia são observadas em até 90% dos doentes, enquanto trombocitopenia e neutropenia ocorrem com menor frequência (15% e 30%, respectivamente)⁶.

A incidência da NET na população em geral

se encontra entre 1 e 1,3 casos por milhão de pessoas/ano, com taxa de mortalidade entre 25% e 70%. Tal reação é mais comum entre mulheres, com razão mulher/homem variando de 3:2 a 2:1, não sendo descritas variações relacionadas à raça. Alguns trabalhos têm demonstrando redução da taxa de morbidade e mortalidade quando tais pacientes são encaminhados para unidades de queimados¹.

O objetivo desta revisão é discutir as causas, consequências e epidemiologia de tal doença, baseando-se nos raros casos da afecção que se tem relatados editorialmente no Brasil.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura acerca da Necrólise Epidérmica Tóxica visando trazer peculiaridades e tendências relacionadas a tal afecção. Para selecionar os artigos acerca do assunto, realizou-se busca na base de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) artigos com ano de publicação a partir 1993 até 2017, durante o mês de junho de 2019.

Foram utilizados os descritores “Necrólise Epidérmica Tóxica” e “Síndrome de Stevens-Johnson”, sendo encontrado um total de 19 artigos. Foram excluídos do estudo aqueles que estavam em idiomas diferentes do português e que estavam publicados em revistas de áreas fora das ciências da saúde. Não houve limitação quanto ao período das publicações restantes. Restaram, então, 18 artigos, dos quais 6 foram selecionados e incluídos neste estudo após análise dos autores acerca de sua relevância para tal estudo.

Além dos artigos supracitados, foi utilizada a plataforma UpToDate e dois de seus artigos, sendo eles “Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: manejo, prognóstico e sequelas a longo prazo” e “Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico”, além de 24 das publicações ali referenciadas, todas no idioma inglês, levando em conta a pertinência das publicações acerca do

assunto.

RESULTADOS

Emerick et al⁴ trazem a análise de 22 pacientes com diagnósticos inseridos no espectro da necrólise epidérmica tóxica, havendo maior prevalência no sexo feminino (14 contra 8 do sexo masculino), faixa etária entre 11 e 40 anos (14 casos), mais de 31% da área corporal com descolamento epidérmico (15 casos), com média de 15,7 dias de internação, sendo internados em sua maioria (20 dos 22) em Unidades de Terapia de Queimados. Identificaram, ainda, fármacos antiepilépticos (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina e Lamotrigina) e antibióticos (Penicilina Benzatina, Amoxicilina, Trimetoprima+Sulfametoxazol) como os principais fármacos associados a tal afecção.

Carneiro e Silva⁷ relatam o caso de um paciente do sexo masculino, com 32 anos, que foi acometido pela necrólise epidérmica tóxica após fazer uso de Diclofenaco e Paracetamol. Não apresentaram dados referentes a dias de internação e setor onde esteve internado. Apresentaram como manifestações clínicas lesões bolhosas difusas por todo o corpo, associadas a descolamento de epiderme na face, membros inferiores, superiores e tórax (45% da superfície corporal de acordo com a regra dos 9 de Wallace). Manifestaram, ainda, febre, cefaleia e hiperemia ocular.

Outro relato de caso traz uma paciente de 61 anos, do sexo feminino, que desenvolveu a NET após o uso de Carbamazepina (antiepiléptico) para tratamento de uma neuralgia pós-herpética. Teve mais de 50% de sua superfície corporal acometida e foi internada em Unidade de Terapia Intensiva, indo a óbito duas semanas após a admissão devido a septicemia. Apresentou-se com mal-estar, febre, dores musculares e artralgia, além de rash cutâneo. Evoluiu com urticária e exantema generalizado, erupções cutâneas, eritemas, bolhas e máculas por todo o corpo. O quadro se complicou com a apresentação de piora progressiva dos sistemas respiratório e cardiovascular⁸.

Figueiredo, Yamamoto e Kerbauy⁹ relatam caso de paciente de 16 anos, do sexo feminino, que apresentava NET devido ao uso de citosina-arabinosídeo em dose intermediária. Não apresentou a área de superfície acometida ou a área de internação em que a paciente esteve inserida. Ficou internada por 13 dias, evoluindo para óbito devido a septicemia. Ao exame físico, apresentava descoloramento de mucosa e equimoses em membros inferiores.

Franca et al¹⁰ analisaram 22 pacientes com Síndrome de Stevens-Johnson, dos quais 15 eram do sexo feminino. Possuíam média de idade de 27,1 anos e tal complicação estava relacionada em sua maioria ao uso de medicamentos, principalmente a dipirona, seguida por anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não esteroides, sulfonamidas, penicilinas, espironolactona e anticoncepcionais injetáveis. Do total de pacientes analisados, 20 apresentaram comprometimento ocular variável.

Por último, Dias, Aguni e Bezon¹¹ relataram o caso de uma paciente do sexo feminino, 43 anos, que apresentou caso de Síndrome de Lyell devido ao uso de Imipramina, um antidepressivo tricíclico. Não foi informado o tempo ou área de internação da paciente. Foi admitida com hiperemia conjuntival e lacrimejamento, além de eritema difuso em toda área corporal.

DISCUSSÃO

A análise mostrou que os fármacos mais comumente relacionados à Necrólise Epidérmica Tóxica são aqueles que agem sobre o sistema nervoso central, como os antiepilépticos e os analgésicos, além dos antibióticos, também muito associados a tal doença, indo de acordo com o que se tem na literatura médica^{10,12,13}.

A idade dos pacientes analisados variou de 8 a 86 anos, com média de aproximadamente 32 anos, estando a maioria na segunda e terceira década de vida, sendo um pouco discrepante do que se encontra no acervo médico^{14,15}. Houve predomínio do sexo feminino, estando em consonância com outros estudos¹⁶.

A superfície corporal queimada foi

apresentada em somente três estudos, mostrando acometimento superior a 31% na grande maioria dos casos, indicando diagnóstico de Síndrome de Lyell, embora alguns dos diagnósticos tenham sido feitos sem levar em consideração tais dados⁴.

Tempo de internação também foi uma variável pouco abordada nos estudos, com apenas 3 artigos apresentando tal dado, que variou de 2 a 47 dias, com média de 15 dias. Esses números estão de acordo com outros relatos, que mostram essa média em cerca de 30 dias¹⁷.

A área de internação também foi um dado pouco informado, porém é importantíssimo que tais pacientes sejam internados em unidades especializadas em queimados, pois apresentam um ganho considerável de sobrevida quando tratados nesses serviços especializados. A definição da ida ou não para a unidade especializada em queimados é feita com base no SCORTEN, um escore que leva em consideração diversos critérios (idade, malignidade associada, superfície corporal acometida, taquicardia, ureia sérica, glicose sérica e bicarbonato sérico) e é calculado na admissão do paciente¹⁸. No entanto, em nenhum dos casos tal escore foi utilizado para determinação de conduta¹⁹.

Uma característica comum em vários dos casos foi o acometimento ocular, sinal presente em até 80% dos pacientes que apresentam afecções desse espectro, com até 50% deles ficando com sequelas oculares^{20,21}. Para tal sintomatologia, foi proposto um score para avaliar o envolvimento ocular agudo e guiar a terapêutica²².

A mortalidade encontrada foi consideravelmente menor nos estudos analisados, com menos de 5% dos pacientes evoluindo para tal desfecho, quando na literatura descrita encontram-se taxas de mortalidade chegando aos 70%²³. Porém, os enfermos que evoluíram para tal desfecho foram pessoas idosas, confirmando os dados encontrados na literatura, que mostram que tal faixa etária está mais relacionada ao óbito²⁴.

Entre os fatores de risco está presente, entre outros, a presença de neoplasias²⁵. Nota-se que em um dos relatos analisados o paciente desenvolveu a doença após o uso de uma droga

antineoplásica, podendo o surgimento da afecção estar relacionado a essa comorbidade.

Nota-se também a manifestação de febre em quase todos os casos descritos, sintoma comum desde a fase prodrômica da doença²⁶.

Entre as complicações comuns a essa patologia, destacam-se infecções e complicações pulmonares, porém isso foi notado em apenas um dos casos, em que o paciente evoluiu com piora respiratória e, por fim, septicemia^{27,28}.

CONCLUSÃO

Conclui-se que as doenças do espectro da Necrólise Epidérmica Tóxica são pouco relatadas no Brasil e, nos casos em que são relatadas, faltam muitas informações preconizadas na sua abordagem por diversos trabalhos em todo o mundo. Nota-se que, em quase a totalidade dos casos relatados no Brasil, a superfície corporal acometida não foi bem calculada no momento da definição do diagnóstico dos pacientes, sendo difícil fazer a diferenciação entre a Síndrome de Lyell e a Síndrome de Stevens-Johnson sem tal parâmetro^{29,30}.

Além disso, vários dos casos não foram classificados de acordo com o score SCORTEN, sendo este essencial para a conduta adotada no tratamento. Com isso, diversos casos podem ter sido tratados em unidades que não estariam indicadas para sua patologia.

Um ponto positivo notado nos estudos foi que quase todos conseguiram identificar o fármaco causador da síndrome, a qual é uma etapa essencial nos procedimentos adotados a partir de então.

Infere-se, então, que essa é uma doença com a qual os profissionais brasileiros estão muito pouco ambientados, levando a diversos equívocos no acompanhamento desse tipo de paciente. Portanto, as morbidades decorrentes do agravamento da doença e a sua letalidade devem ser cada vez mais discutidas, com o objetivo de aprimorar a formação dos profissionais de saúde a respeito das formas adequadas de tratamento desses enfermos.

REFERÊNCIAS

1. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. Necrólise epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell): uma patologia para as unidades de queimados. *Acta Med Port.* 2004; 17(2):129-40.
2. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(2):131-8.
3. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(1):60-68.
4. Emerick MFB, Rodrigues MMT, Pedrosa DMAS, Novaes MRCG, Gottems LBD. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2014; 67(6):898-904.
5. Silva JM, Tiago VP, Juliano CB, Cunali VCA, Bonatti RCF. Necrólise epidérmica tóxica induzida por sulfametoxazol-trimetoprina associado à lesão cerebral. *Resid Pediatr.* 2017; 7(1):17-20.
6. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcellos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Severe cutaneous adverse reactions to drugs – relevant aspects to diagnosis and treatment - Part I: anaphylaxis and anaphylactoid reactions, erythroderma and the clinical spectrum of Stevens-Johnson syndrome & toxic epidermal necrolysis; Lyell's disease. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4):471-88.
7. Carneiro TM, Silva IAS. Diagnósticos de enfermagem para o paciente com necrólise epidérmica tóxica: estudo de caso. *Rev. bras. enferm.* 2012, 65(1):72-6.
8. Garcia JBS, Ferro LSG, Carvalho AB, Rocha RM, Souza LML. Reação cutânea grave induzida por carbamazepina no tratamento da neuralgia pós-herpética: relato de caso. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2010; 60(4):433-7.
9. Figueiredo MS, Yamamoto M, Kerbauy J. Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso da citosina-arabinosídeo em dose intermediária. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1998; 44(1):53-5.
10. Franca MD, Lima JPG, Freitas D, Cunha M, Gomes JAP. Estudo dos achados oculares na síndrome de Stevens-Johnson em pacientes de centro de referência de atendimento terciário. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2009; 72(3):370-4.
11. Dias VG, Aguni JS, Bezzon AKT. Síndrome de Lyell por imipramina: relato de caso. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2004; 67(6):943-5.
12. Iurk LK, Oliveira AF, Gragnani A, Ferreira LM. Evidências no tratamento de queimaduras. *Rev Bras Queimaduras.* 2010; 9(3):95-9.
13. Kaur S, Dogra A. Toxic Epidermal Necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(5):406.
14. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 2006; 55(1):9-16.
15. Harr T, French LE. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5(39):1-11.
16. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(5):1197-1204.
17. Ribeiro AGA, Ribeiro MC, Benito LAO. Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) em adultos: revisão sistemática. *Universitas: Ciências da Saúde.* 2017 jul/dez; 15(2): 117-125
18. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115(2):149-53.
19. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(2):272-6.
20. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, Arnoldo BD, Blomquist PH. Ophthalmic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis and Relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150(4):505-10.
21. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2009; 145(2):157-62.
22. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, et al. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160(2):228-37.
23. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Sole D. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr (Rio J.).* 2004; 80(4):259-66.

24. Ezaldein H, Totonchy M, Chow C, Samuel A, Ventura A. The effect of comorbidities on overall mortality in Stevens-Johnson Syndrome: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Dermatol Online J.* 2017; 23(4):1-7.
25. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(6):1240-7.
26. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331(19):1272-85.
27. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu JT, Duong TA, Chosidow O, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014; 42(1):118-28.
28. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong Ta, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89(1):28-36.
29. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993; 129(1):92-6.
30. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol.* 1997; 24(11):726-9.