

REAÇÕES CUTÂNEAS GRAVES: UMA VISÃO ABRANGENTE SOBRE A SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, SUA ETIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

SEVERE CUTANEOUS REACTIONS: A COMPREHENSIVE OVERVIEW OF STEVENS-JOHNSON SYNDROME, ITS ETIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, AND THERAPEUTIC APPROACHES

Luana Gabriela Alves da Silva– Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
Taynne da Silva Viana– Centro Universitário de Belo Horizonte

Julia Silva Santos– Centro universitário de Belo Horizonte

Hairina Ester de Carvalho– Faculdade Atenas Passos

RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma condição rara e grave, caracterizada por descolamento epidérmico e lesões nas mucosas, principalmente na boca, olhos e genitais. Frequentemente desencadeada por reações adversas a medicamentos, como antibióticos e anticonvulsivantes, a SSJ também pode ser causada por infecções virais e, raramente, neoplasias. A SSJ forma um espectro com a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), diferenciando-se pela extensão da pele afetada: na SSJ, menos de 10% da superfície corporal é comprometida, enquanto na NET o comprometimento ultrapassa 30%. Apesar de rara, com incidência de 1,2 a 6 casos por milhão de pessoas, a SSJ tem alta mortalidade e morbidade, com complicações como infecções graves e danos permanentes à pele e mucosas. O diagnóstico precoce é crucial, sendo baseado nas lesões características e na história de uso recente de medicamentos. Em alguns casos, é necessário realizar uma biópsia para confirmar o diagnóstico. O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, com cuidados intensivos, retirada imediata do medicamento causador e modulação imunológica com corticosteroides ou imunoglobulina intravenosa. Embora novas terapias, como a ciclosporina e coberturas especiais para lesões, estejam sendo exploradas, ainda há uma necessidade de consenso sobre o protocolo ideal, além de avanços no diagnóstico e tratamento personalizados.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson. Hipersensibilidade. Emergência Dermatológica.

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a rare and severe condition characterized by epidermal detachment and mucosal lesions, primarily affecting the mouth, eyes, and genitals. Often triggered by adverse drug reactions, such as antibiotics and anticonvulsants, SJS can also be caused by viral infections and, rarely, neoplasms. SJS forms a spectrum with Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), differing in the extent of skin involvement: in SJS, less than 10% of the body surface is affected, while in TEN, the involvement exceeds 30%. Although rare, with an incidence of 1.2 to 6 cases per million people, SJS carries high morbidity and mortality, leading to complications such as severe infections and permanent damage to the skin and mucous membranes. Early diagnosis is crucial, based on characteristic lesions and a recent history of medication use. In some cases, a biopsy is necessary to confirm the diagnosis. Treatment involves a multidisciplinary approach, including intensive care, immediate discontinuation of the causative drug, and immune modulation with corticosteroids or intravenous immunoglobulin. While new therapies, such as cyclosporine and special wound dressings, are being explored, there is still a need for consensus on the ideal treatment protocol, as well as advances in personalized diagnosis and treatment.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome. Hypersensitivity. Dermatological Emergency

1. INTRODUÇÃO

1

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação de hipersensibilidade grave e rara, caracterizada por lesões cutâneas extensas e comprometimento das mucosas, frequentemente resultando em significativas complicações sistêmicas e alta mortalidade. Originalmente descrita em 1922 por Stevens e Johnson, foi inicialmente diagnosticada como uma forma severa de eritema multiforme, uma condição dermatológica identificada pela primeira vez em 1866 por Ferdinand Von Hebra. Entretanto, com o avanço das pesquisas, foi estabelecida uma distinção entre o eritema multiforme maior e a SSJ, consolidando-a como uma patologia única e de gravidade extrema (PRADO et al., 2024)

A SSJ, junto com a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), forma um espectro de doenças cutâneas graves, diferenciando-se principalmente pela extensão do comprometimento da superfície corporal: enquanto a SSJ afeta menos de 10% da pele, a NET pode comprometer mais de 30%, acarretando maior risco de morte. Ambas, no entanto, compartilham características clínicas semelhantes, como febre alta, bolhas cutâneas, descamação epidérmica e lesões dolorosas em mucosas, especialmente na boca, olhos e genitais (SILVA et al., 2018).

Estudos indicam que a principal causa dessas síndromes é a hipersensibilidade a medicamentos, sendo que 50 a 80% dos casos de SSJ estão relacionados ao uso de fármacos (VIEIRA, 2016). Embora rara, com uma incidência de 1.2 a 6 por milhão de pessoas por ano no Brasil, a SSJ representa um desafio clínico significativo devido à sua alta taxa de mortalidade e às complicações de longo prazo que pode gerar, como perda de visão e danos severos à pele e mucosas.

Assim, o manejo da SSJ exige uma abordagem multidisciplinar e urgente, com a interrupção imediata da causa subjacente e suporte clínico intensivo para minimizar os danos sistêmicos e promover a recuperação. A gravidade da condição e seu impacto devastador na qualidade de vida dos pacientes tornam imprescindíveis novas investigações e avanços no diagnóstico e tratamento dessa doença complexa.

2. MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica realizada no período de agosto a outubro de 2024. As buscas da literatura foram feitas na base de dados PubMed e SciELO por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Síndrome de Stevens-Johnson) AND (Hipersensibilidade) AND (Emergência Dermatológica). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês, espanhol e francês, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 18 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 artigos, sendo utilizados um total de 9 estudos para compor a coletânea.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação mucocutânea grave e rara, caracterizada por um descolamento epidérmico e lesões cutâneas em áreas de pele e membranas mucosas. Embora seja uma condição infrequente, com incidência anual de aproximadamente 1,7 casos por milhão de pessoas, a SSJ tem alta morbidade e mortalidade, especialmente quando não diagnosticada e tratada precocemente. A Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), frequentemente comparada à SSJ, difere na gravidade e extensão do comprometimento epidérmico. Na Síndrome de Stevens-Johnson, o descolamento epidérmico atinge menos de 10% da superfície corporal, enquanto na NET esse valor ultrapassa 30%. A gravidade da SSJ reside não apenas na destruição cutânea, mas também no acometimento de múltiplas mucosas, como as cavidades oral e ocular, além da potencial evolução para complicações sistêmicas (SILVA et al., 2018).

O desenvolvimento da Síndrome de Stevens-Johnson é geralmente desencadeado por reações adversas medicamentosas, principalmente pelo uso de antibióticos, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteroidais, que são os principais causadores, responsáveis por cerca de 30% a 50% dos casos (VIEIRA, 2016). Após alguns dias ou semanas de uso dos medicamentos mencionados anteriormente, alguns indivíduos podem iniciar uma cascata imunológica desregulada, que resulta na destruição dos queratinócitos e na separação entre a epiderme e a derme. O reconhecimento precoce dos sinais e a retirada imediata do agente causador são fundamentais para reduzir a progressão da doença, minimizar a morbidade e melhorar o prognóstico do paciente. A SSJ, é mais comum em mulheres e adultos, é uma condição médica extremamente urgente, requerendo cuidados hospitalares intensivos e suporte multidisciplinar (PRADO et al., 2024)

A etiologia da SSJ está fortemente relacionada a uma resposta imunológica desregulada, desencadeada por medicamentos ou, menos frequentemente, por infecções virais, vacinas e neoplasias. A predisposição genética tem um papel importante no desenvolvimento da doença, sendo que certos alelos do HLA (Antígeno

Leucocitário Humano) parecem aumentar o risco de reações adversas. A presença de fatores genéticos específicos resulta em uma interação anormal entre o sistema imunológico e os fármacos, levando à ativação inadequada das células T CD8+, que são responsáveis por iniciar o processo de apoptose dos queratinócitos (SANTOS et al., 2018). A apoptose generalizada dessas células compromete a integridade cutânea, facilitando a perda de fluidos e a invasão por patógenos. Esse processo é exacerbado pela liberação de granzimas e perforinas, proteínas que aumentam a permeabilidade da membrana celular, promovendo a necrose da pele. A destruição tecidual característica é o que diferencia a SSJ de outras condições dermatológicas menos graves, como o eritema multiforme. Simultaneamente, a ativação descontrolada do sistema imunológico agrava a condição, levando a um ciclo contínuo de inflamação e necrose. Além disso, o dano tecidual contínuo cria um ambiente propício para infecções secundárias, complicando ainda mais o quadro clínico (VIEIRA et al., 2021).

Clinicamente, a Síndrome de Stevens-Johnson se apresenta inicialmente com sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar, cefaleia, rinite e mialgias, que podem ser facilmente confundidos com quadros virais comuns. Esses sintomas são seguidos, dentro de alguns dias, por lesões cutâneas características, que incluem máculas purpúreas, lesões em alvo atípicas e bolhas disseminadas. As bolhas tendem a evoluir para áreas de descolamento epidérmico, expondo grandes superfícies de pele desnuda, o que contribui para a dor intensa e o risco aumentado de infecção. As mucosas também são frequentemente afetadas, especialmente as da cavidade oral, onde o rompimento de bolhas resulta em úlceras dolorosas e cobertas por exsudato fibrinopurulento (VIEIRA et al., 2021).

O diagnóstico da Síndrome de Stevens-Johnson é primariamente clínico, baseado nas características das lesões cutâneas e mucosas, assim como na história recente de exposição a medicamentos. No entanto, a confirmação diagnóstica muitas vezes requer biópsia cutânea, que demonstra necrose dos queratinócitos e clivagem na junção dermoepidérmica, confirmando a destruição tecidual observada. O diagnóstico diferencial inclui uma série de outras dermatoses graves, como o pênfigo vulgar, a síndrome da pele escaldada estafilocócica e o líquen plano, todas as quais compartilham algumas características clínicas com a SSJ, mas apresentam diferentes mecanismos subjacentes (NETO et al., 2019).

Ademais, a identificação do fármaco desencadeante é uma parte crucial do diagnóstico e manejo. Testes de provocação com medicamentos são raramente usados, devido ao risco elevado de reações recorrentes graves. Portanto, o histórico médico detalhado e a eliminação cautelosa de medicamentos são essenciais para reduzir o risco de futuras crises. Ferramentas diagnósticas mais avançadas, como a detecção de biomarcadores imunológicos, ainda estão em desenvolvimento, mas podem, no futuro, ajudar a prever quais pacientes estão em maior risco (ROVIELLO et al., 2019).

O tratamento da SSJ envolve uma abordagem multidisciplinar, com foco principal na retirada imediata do medicamento causador e na estabilização clínica do paciente. As intervenções iniciais incluem cuidados intensivos em unidades de queimados, devido à natureza extensiva das lesões cutâneas, além de reposição de fluidos e controle rigoroso da dor. Anticoagulantes são frequentemente administrados para prevenir complicações tromboembólicas, e cuidados com as lesões bucais e oculares também são fundamentais para evitar sequelas a longo prazo. Soluções tópicas de anestésicos e antibióticos ajudam a controlar a dor e a prevenir infecções secundárias nas mucosas e na pele (ROVIELLO et al., 2019).

Terapias farmacológicas sistêmicas, como imunoglobulina intravenosa e corticosteroides, têm sido usadas para modular a resposta imunológica e limitar a progressão da doença. Embora a ciclosporina também tenha demonstrado benefícios em alguns estudos, ainda não existe um protocolo terapêutico amplamente aceito devido à raridade da SSJ e à variabilidade na resposta aos tratamentos. Além disso, o uso de coberturas de hidroalginato de prata nas lesões cutâneas tem mostrado eficácia na aceleração da cicatrização, embora seu alto custo possa limitar sua disponibilidade em algumas regiões (SILVA et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) representa uma condição médica grave e desafiadora, com alta morbidade e mortalidade, principalmente quando não tratada de forma precoce. A principal característica da SSJ é o descolamento epidérmico em menos de 10% da superfície corporal e o acometimento das mucosas, o

que a diferencia da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET). O diagnóstico precoce, aliado à interrupção imediata do agente desencadeante, é essencial para um melhor prognóstico e redução da progressão da doença, que pode resultar em complicações sistêmicas e aumentar o risco de infecções graves (COELHO et al., 2021).

A etiologia da SSJ está predominantemente relacionada a reações adversas a medicamentos, especialmente antibióticos, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteroidais. O mecanismo imunológico desregulado que resulta na destruição dos queratinócitos e no descolamento cutâneo é amplamente influenciado por fatores genéticos, como alelos específicos do HLA. Esses fatores genéticos predisõem certos indivíduos a uma resposta imune exagerada aos medicamentos, resultando em necrose epidérmica e aumento da permeabilidade cutânea. Essa complexidade imunológica torna a SSJ uma doença difícil de prever e tratar, destacando a necessidade de maior compreensão da farmacogenética no manejo da síndrome (ROVIELLO et al., 2019).

O diagnóstico da SSJ é fundamentalmente clínico, baseado na observação das características das lesões cutâneas e mucosas, assim como na história de uso recente de medicamentos. No entanto, a confirmação muitas vezes exige uma biópsia cutânea, que pode demonstrar as alterações histológicas características da doença. O diagnóstico diferencial com outras dermatoses graves é crucial para evitar erros no manejo clínico. Além disso, a identificação precisa do agente desencadeante é de extrema importância, pois a reexposição ao medicamento pode desencadear novas reações, agravando o quadro clínico do paciente (VIEIRA et al., 2016).

O tratamento da SSJ é complexo e exige uma abordagem multidisciplinar que envolva cuidados intensivos e suporte clínico abrangente. A retirada imediata do agente causador, o manejo das lesões cutâneas e a modulação da resposta imune com imunoglobulinas ou corticosteroides são passos essenciais no tratamento. Embora novas abordagens terapêuticas, como a ciclosporina e coberturas especializadas para lesões, estejam sendo exploradas, ainda há uma falta de consenso sobre o protocolo ideal (ROVIELLO et al., 2019). O desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas e terapias personalizadas com base na genética pode ser um avanço importante no futuro para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com SSJ.

REFERÊNCIAS

COELHO, Amanda Batista et al. Síndrome de Stevens-Johnson: uma doença dermatológica ou uma farmacodermia? Stevens-Johnson Syndrome: a dermatological disease or a pharmacodermia?. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 15115-15125, 2021.

NETO, Humberto Codagnoni et al. Síndrome de Stevens-Johnson associada a fenitoína em pós-operatório de hemorragia intraparenquimatosa cerebral: relato de caso. **Fag Journal Of Health (FJH)**, v. 1, n. 4, p. 169-184, 2019.

PRADO, Anna Clara Alves Martins et al. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E IMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 9, p. 1048-1057, 2024.

ROVIELLO, Cristina Ferreira et al. Manifestações e tratamento da necrólise epidérmica tóxica e da síndrome de Stevens Johnson. **Journal Health NPEPS**, v. 4, n. 1, p. 319-329, 2019.

SANTOS, V.M. et al. Síndrome de Stevens-Johnson - relato de caso. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, v.7, n.3, p. 329-38, 2018.

4

SILVA, G.S et al. Relato de caso e revisão da literatura de síndrome de Stevens-Johnson associada a episódio de varicela. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v.47, n.3, p. 226-234, out 2018. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/464>. Acesso em: 12 set 2024.

VIEIRA, Natália Abreu Silva et al. Síndrome de Stevens-Johnson: revisão integrativa. **Revista Sustinere**, v. 9, n. 1, p. 96-107, 2021.

VIEIRA, K.K.F. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: emergência dermatológica.

