

## ÍNDICE

Resumo.....	2
Palavras-chave.....	2
<i>Abstract</i> .....	3
<i>Keywords</i> .....	3
Introdução.....	4
Material e Métodos.....	7
Resultados.....	8
Discussão.....	11
Conclusão.....	17
Referências.....	19

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Lyell constitui uma reacção idiossincrática grave, maioritariamente induzida por fármacos e que atinge difusamente pele e mucosas. O prognóstico pode ser previsto com alguma precisão pela escala SCORTEN e o tratamento exige a suspensão imediata da medicação causal, bem como a referência para uma Unidade de Queimados que proporcione cuidados diferenciados.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de 5 vítimas autopsiadas no INMLCF – Delegação do Centro, entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2014, falecidas por complicações desta entidade. Foram avaliados parâmetros pessoais e inerentes à abordagem terapêutica que poderão ter influenciado o desfecho fatal e, eventualmente, determinado uma alegação de negligência médica.

**Resultados:** Três mulheres e dois homens, com média de idades de  $63,4 \pm 17,2$  anos, com envolvimento de  $45,3 \pm 17,1\%$  de superfície corporal total e SCORTEN de pelo menos  $3,6 \pm 1,7$ . Em média os doentes demoraram  $3,4 \pm 5,0$  dias a procurar assistência médica, sendo a medicação suspeita imediatamente interrompida em todos os casos e verificando-se num intervalo médio de  $9,4 \pm 12,3$  dias até referência para a Unidade de Queimados. Em dois dos casos a família apresentou queixa de negligência médica.

**Conclusão:** Alguns doentes protelam a procura de assistência médica perante a sintomatologia, sendo invariavelmente esta síndrome confundida com a síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos. Verifica-se um deferimento substancial na referência para Unidade de Queimados. Ainda que a maioria dos casos não acarrete consequências legais face à difícil abordagem desta entidade, os profissionais de saúde

não devem tornar-se displicentes, pois um desfecho clínico e/ou judicial desfavorável constitui uma realidade possível.

**Palavras-chave** Síndrome de Lyell, negligência médica, ciências forenses

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Lyell Syndrome is a severe idiosyncratic reaction, mainly drug-induced that affects skin and mucosae diffusely. Prognosis can be accurately predicted by SCORTEN scoring system and treatment demands immediate withdrawal of culprit drug and early transfer to a Burn Unit that provides differential care.

**Material and Methods:** retrospective study of 5 autopsied victims in INMLCF – Delegação do Centro, between January 2007 and January 2014, died of Lyell Syndrome's complications. Personal and therapy approach parameters that could have influenced a fatal outcome and, eventually, determined medical liability were evaluated.

**Results:** three females and two males, with a mean age of  $63,4 \pm 17,2$  years,  $45,3 \pm 17,1\%$  of total body surface area involved and SCORTEN up to  $3,6 \pm 1,7$ . Patients took  $3,4 \pm 5,0$  days to seek out medical assistance, with immediate suspension of the causative drug in every case and a mean of  $9,4 \pm 12,3$  days until transfer to a Burn Unit. Two families pressed charges for medical malpractice.

**Conclusion:** some patients postpone looking for a doctor when symptoms first present and this syndrome is often mistaken for drug-induced hypersensitivity syndrome. There is also a substantial deference to refer to a Burn Unit. Regardless most cases do not entail legal consequences due to a difficult approach of this entity, health professionals should not become careless, since clinical and/or judicial closure is a possible reality.

**Keywords:** Lyell Syndrome, medical liability, forensic science

## INTRODUÇÃO

Em 1922, os pediatras americanos Albert Stevens e Frank Johnson descreveram dois casos de febre, oftalmia e estomatite associada a necrose da mucosa oral e exantema cutâneo, quadro sintomatológico a que não atribuíram qualquer classificação específica, mas que viria a ser conhecida por Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).<sup>[1]</sup> Trinta anos depois, o dermatologista escocês Alan Lyell descreveu uma síndrome caracterizada por febre e lesões cutâneas semelhantes a queimaduras, que designou por Necrólise Epidérmica Tóxica (NET).<sup>[2]</sup> Apesar de inicialmente descritas como entidades distintas e após décadas de debate, estas situações são hoje consideradas variantes de um mesmo processo patológico.<sup>[3]</sup>

Ainda que a distinção clínica entre a SSJ e a NET não seja consensual, baseia-se inequivocamente na extensão cutânea envolvida. A definição que veio a ganhar maior aceitação foi proposta por Bastuji-Garin *et al*<sup>[4]</sup> e de acordo com ela a SSJ representa os casos em que o descolamento epidérmico é inferior 10%, quando tal descolamento atinge 10-30% considera-se uma Síndrome de Sobreposição e quando ultrapassa os 30% designa-se por NET. Por razões de simplificação, sempre que neste artigo houver referência a estas entidades, falar-se-á exclusivamente em Síndrome de Lyell.

A síndrome de Lyell é uma patologia rara mas associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade.<sup>[5]</sup> É mais prevalente no sexo feminino e a incidência aumenta com a idade, em doentes polimedicados, acetiladores lentos e imunodeprimidos.<sup>[6]</sup>

Existem dúvidas quanto ao mecanismo fisiopatológico subjacente, tudo apontando porém para uma reacção de hipersensibilidade retardada com apoptose dos queratinócitos.<sup>[6]</sup>



De acordo com diversos estudos, 75% dos casos de Síndrome de Lyell são causados por fármacos, sendo os restantes devido a infecções ou de causa indeterminada.<sup>[7]</sup> De entre os fármacos implicados nesta entidade destacam-se o alopurinol, cotrimoxazol, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e anti-inflamatórios oxícam.<sup>[8]</sup>

Clinicamente, esta síndrome apresenta uma fase prodrômica de sintomas gerais, à qual se segue eritema cutâneo com formação de flictenas e erosões hemorrágicas das membranas mucosas, principalmente oral, ocular e genital.<sup>[5,6]</sup> Frequentemente cursa com sinal de Nikolsky positivo, traduzido pelo destacamento epidérmico aquando da execução de uma pressão digital tangencial.<sup>[6]</sup> Em termos de morbilidade, estão descritas sequelas oftalmológicas (atrofia do ducto lacrimal e cegueira completa), pulmonares (fibrose e insuficiência respiratória), estenose vaginal ou uretral, alopecia, perda de unhas e sobrancelhas, formação de quelóides e hipo ou hiperpigmentação cutânea.<sup>[9]</sup>

O diagnóstico diferencial inclui síndrome de hipersensibilidade induzida por fármacos, eritema multiforme, pustulose exantemática aguda generalizada, pênfigo paraneoplásico, síndrome da pele escaldada estafilocócica, doença de enxerto contra hospedeiro aguda e queimadura.<sup>[6]</sup> O diagnóstico é determinado pela anamnese e pela clínica, requerendo eventualmente estudo anatomopatológico. No estudo histológico observa-se necrose epidérmica, podendo envolver toda a sua espessura, formação de bolhas e presença irregular de infiltrado inflamatório mononuclear, de esparso a denso, a nível da derme.<sup>[3]</sup>

Relativamente ao tratamento, estão descritos casos de sucesso com imunossuppressores, agentes anti-TNF, plasmaferese e imunoglobulinas IV, existindo ainda alguma controvérsia, principalmente no que concerne às vantagens do recurso a corticóides.<sup>[6]</sup>

Contudo, é consensual que a melhor abordagem consiste na descontinuação do fármaco suspeito e internamento em Unidade de Queimados, o qual é de suma importância pelos cuidados diferenciados de uma equipa multidisciplinar na prevenção de complicações.<sup>[5]</sup> A sépsis e a falência multi-orgânica constituem as principais causas de morte nesta síndrome, sendo a primeira responsável por 50% dos casos fatais.<sup>[9,10]</sup> No entanto, existem outras complicações potencialmente fatais, tais como embolia pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória, hemorragia gastrointestinal e insuficiência cardíaca e renal.<sup>[11]</sup> Na ausência de complicações, há recuperação com reepitelização de pele e mucosas em cerca de uma a três semanas.<sup>[9]</sup>

Quanto ao prognóstico, está intimamente relacionado com o grau de envolvimento cutâneo, o que se reflecte pela menor mortalidade dos casos de SSJ comparativamente com os de NET (1% e 30%, respectivamente).<sup>[12,13]</sup> Perante os vários factores que ditam um desfecho fatal, Bastuji-Garin *et al* desenvolveram um *score* de severidade (SCORTEN – *Severity-Of-Illness-Score for Toxic Epidermal Necrolysis*) que parece constituir um valioso indicador de prognóstico.<sup>[4,14]</sup>

Este artigo pretende destacar-se por uma perspectiva distinta deste tema, até agora maioritariamente abordado sob o ponto de vista de UQ e serviços de Dermatologia, cujo escopo se tem centrado principalmente na etiologia, espectro clínico e terapêutica. Aqui é analisada a casuística da Síndrome de Lyell na Delegação do Centro do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF), entre Janeiro de 2007 e Janeiro de 2014, com o intuito de verificar se houve atraso no diagnóstico e eventual negligência médica nos casos estudados, bem como avaliar outros parâmetros que poderão ter conduzido à morte. Contudo, o principal objectivo consiste em alertar para o

perigo que representa a prescrição e auto-medicação com certos fármacos de uso corrente, por vezes até mesmo abusivo em Portugal.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos de todos os doentes autopsiados na Delegação do Centro do INMLCF, entre Janeiro de 2007 a Janeiro de 2014, com o diagnóstico de Síndrome de Lyell. Para cada doente foram avaliados os seguintes parâmetros: género, idade, apresentação clínica à entrada do hospital, superfície corporal total envolvida, o valor da escala de SCORTEN na admissão, comorbilidades, polimedicação, mecanismo causal provável, episódios anteriores de Síndrome de Lyell, intervalo entre o início dos sintomas e a primeira vez que procura assistência médica, número de vezes que recorrem ao hospital até ao estabelecimento do diagnóstico, intervalo entre o diagnóstico e a suspensão do fármaco suspeito, intervalo entre o diagnóstico e o internamento em Unidade de Queimados, instituição de corticoterapia e dados anatomopatológicos referentes à pele.

A escala de SCORTEN foi utilizada como indicador de prognóstico, encontrando-se discriminada na Tabela 1.

<b>Tabela 1 – SCORTEN (Bastuji-Garin <i>et al</i>)<sup>[13]</sup></b>	
<b>Parâmetros</b>	<b>Pontuação</b>
Idade > 40 anos	
SCT envolvida > 10%	
Ureia sérica > 28 mg/dL	Sim =1
Glicemia > 252 mg/dL	Não =0
Bicarbonato sérico < 20 mEq/L	
Frequência cardíaca > 120 bpm	
Neoplasia maligna	
<b>SCORTEN (soma das pontuações)</b>	<b>Taxa de mortalidade</b>
0-1	3,2%
2	12,2%
3	35,3%
4	58,3%
≥ 5	90%

## RESULTADOS

Os dados recolhidos dos processos clínicos foram organizados na Tabela 2.

Durante o período avaliado registaram-se cinco casos de óbitos por complicações de Síndrome de Lyell. Três dos cadáveres eram do género feminino e a idade média da amostra era de  $63,4 \pm 17,2$  (44-87) anos.

A apresentação clínica era muito semelhante, sendo referido exantema ou eritema extenso em todos os casos. Alguns casos apresentavam prurido, edema, febre e afecção das mucosas oral e ocular. A superfície corporal total (SCT) envolvida inicialmente foi de  $45,3 \pm 17,1$  (24-65,5) %.

Em alguns casos não foi possível calcular com precisão o SCORTEN das primeiras 24h de admissão por omissão de algumas das suas variáveis nos processos clínicos (Tabela 3). Contudo realizou-se uma estimativa com os dados disponíveis, sendo o SCORTEN de pelo menos  $3,6 \pm 1,7$  (2-6), o que permite prever uma taxa de mortalidade acima de  $46,2 \pm 33,7$  (12,1-90) %.

<b>Tabela 3 – SCORTEN dos casos avaliados</b>					
	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>	<b>Caso 4</b>	<b>Caso 5</b>
<b>Idade &gt; 40 anos</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>SCT envolvida &gt; 10%</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>BUN &gt; 28 mg/dL</b>	?	?	Sim	Sim	Não
<b>Glicemia &gt; 252 mg/dL</b>	?	?	Não	Não	Não
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> &lt; 20 mEq/L</b>	?	Sim	Sim	Não	Não
<b>FC &gt; 120 bpm</b>	?	Sim	Sim	Sim	Não
<b>Neoplasia maligna</b>	Não	Não	Sim	Não	Não
<b>Total</b>	$\geq 2$	$\geq 4$	6	4	2

BUN – ureia sérica; FC – frequência cardíaca; SCT – superfície corporal total

<b>Tabela 2 - Parâmetros pessoais e hospitalares</b>								
	<b>Caso 1</b>		<b>Caso 3</b>		<b>Caso 4</b>		<b>Caso 5</b>	
	F	F	F	F	M	M	M	M
<b>Gênero</b>	F	F	F	F	M	M	M	M
<b>Idade (anos)</b>	50	44	64	64	87	87	72	72
<b>Apresentação clínica à admissão</b>	erupção cutânea extensa e edema	erupção cutânea pruriginosa e edema; mucoitea oral e ocular,	exantema extenso	exantema extenso	exantema descamativo generalizado e pruriginoso, mucosite oral	exantema descamativo generalizado e pruriginoso, mucosite oral	eritema generalizado pruriginoso, edema e mucosite oral	eritema generalizado pruriginoso, edema e mucosite oral
<b>SCT (%)</b>	40	37	24	24	60	60	65,5	65,5
<b>SCORTEN</b>	≥2	≥4	6	6	4	4	2	2
<b>Comorbilidades</b>	IRC, DM, HTA, obesidade	rim único, patologia depressiva, obesidade	miastenia gravis, DPOC, linfoma folicular, HTA, obesidade	miastenia gravis, DPOC, linfoma folicular, HTA, obesidade	DM, HTA, DPOC e doença de Parkinson, esofagite de refluxo e ITU de repetição	DM, HTA, DPOC e doença de Parkinson, esofagite de refluxo e ITU de repetição	HTA, esofagite, hipocoagulado, obesidade	HTA, esofagite, hipocoagulado, obesidade
<b>Polimedicado</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Mecanismo causal provável</b>	AB	amox + ác. clav, econazol ou diclofenac	amox + ác. clav, econazol ou diclofenac	claritromicina ou amox + ác. clav.	alopurinol	alopurinol	cotrimoxazol, celecoxib ou dabigatran	cotrimoxazol, celecoxib ou dabigatran
<b>Episódios anteriores de Síndrome de Lyell</b>	Não	Não	Não	Não	Sim (cotrimoxazol)	Sim (cotrimoxazol)	Não	Não
<b>Intervalo entre início dos sintomas e procura de assistência médica (dias)</b>	0	2	0	0	3	3	12	12
<b>Nº vezes que recorreu ao hospital até diagnóstico</b>	1	2 (3 dias depois)	0 (internada)	0 (internada)	1	1	2 (no mesmo dia)	2 (no mesmo dia)
<b>Intervalo entre diagnóstico e suspensão da medicação suspeita (dias)</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Intervalo entre diagnóstico e internamento UQ (dias)</b>	7	5	31	31	2	2	2	2
<b>Corticoterapia</b>	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>Anatomopatologia de pele</b>	superfície cutânea com erupção macular generalizada, áreas eritematosas com aspecto necrótico, descolamento epidérmico e exposição da derme subjacente	epidermólise acompanhando aparentes alterações microtrombóticas vasculares nos pequenos capilares da derme	destacamento da epiderme, necrose focal de queratinócitos e permeação por células inflamatórias; infiltrado inflamatório perivascular superficial misto com linfócitos, histiócitos e eosinófilos ao nível da derme	destacamento da epiderme, necrose focal de queratinócitos e permeação por células inflamatórias; infiltrado inflamatório perivascular superficial misto com linfócitos, histiócitos e eosinófilos ao nível da derme	epiderme com erosão superficial, queratinócitos necrosados e acentuada ectasia dos vasos a nível da derme alta	epiderme com erosão superficial, queratinócitos necrosados e acentuada ectasia dos vasos a nível da derme alta	zonas de ausência de epiderme, com aspecto necrótico e escassas células mononucleadas na derme	zonas de ausência de epiderme, com aspecto necrótico e escassas células mononucleadas na derme
<b>Envolvimento de outros órgãos</b>	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

DM - diabetes mellitus; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; F - feminino; HTA - hipertensão arterial; IRC - insuficiência renal crônica; ITU - infecção do trato urinário; M - masculino

Os fármacos mais frequentemente considerados como mecanismo causal provável foram os antibióticos (80%), seguidos dos anti-inflamatórios não esteróides (40%), econazol (20%), alopurinol (20%) e dabigatrano (20%). Em três dos casos havia mais que um fármaco considerado possível responsável.

Em 80% dos casos este episódio foi inaugural, sendo que apenas um deles se tratava de uma recorrência desta síndrome.

O tempo médio entre o início da sintomatologia e a primeira vez que os doentes procuraram assistência médica foi de  $3,4 \pm 5,0$  (0-12) dias, sendo que apenas dois dos doentes o fizeram no próprio dia em que os sintomas surgiram.

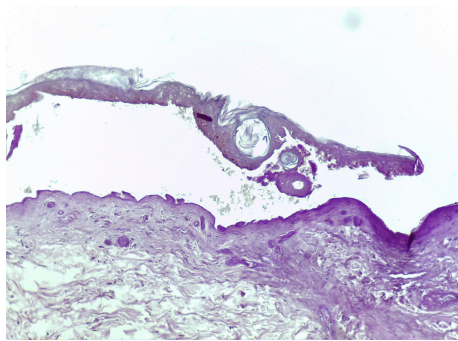
Em todos os casos a medicação suspeita foi descontinuada no primeiro contacto com o médico.

Dois dos doentes foram imediatamente internados com suspeita de toxicodermia na primeira vez que recorreram ao hospital, encontrando-se um deles já internado e tendo dois outros de recorrer ao hospital uma segunda vez.

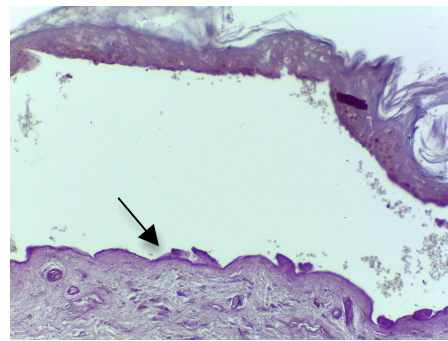
A média do intervalo entre o diagnóstico e a transferência para uma Unidade de Queimados foi de  $9,4 \pm 12,3$  (2-31) dias.

Em 80% dos casos foi instituída corticoterapia.

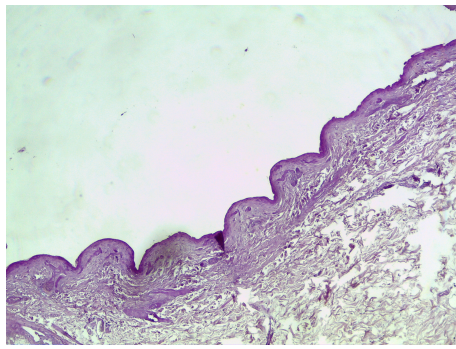
O estudo anatomopatológico da pele revelou-se semelhante em todos os casos e compatível com Síndrome de Lyell. Apresentava descolamento epidérmico pela junção dermo-epidérmica, expondo a derme subjacente; na qual se observa infiltrado inflamatório escasso, conforme visualizado nas figuras 1, 2, 3 e 4 (coloração ácido periódico-Schiff – PAS).



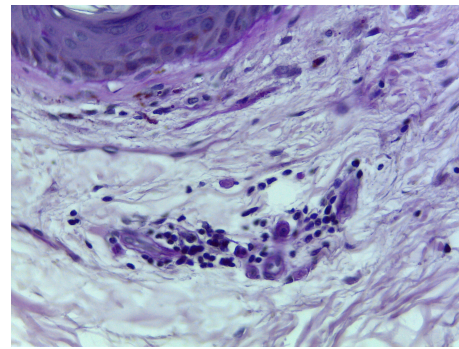
**Figura 1** – Descolamento da epiderme (PAS x100)



**Figura 2** - Descolamento da epiderme com zona de clivagem na membrana basal (seta - junção dermo-epidérmica) [PAS x200]



**Figura 3** – Pele sem epiderme (PAS x100)



**Figura 4** – Escasso infiltrado inflamatório na derme (PAS x400)

A totalidade da amostra apresentou envolvimento de outros órgãos para além da pele. Sem considerar as alterações esperadas inerentes aos antecedentes pessoais, verificou-se lesões da mucosa oral e esofágica, derrame pleural, edema pulmonar, broncopneumonia aguda, microembolias pulmonares, hemorragia intra-alveolar, alveolites purulentas, ascite e necrose tubular renal.

## **DISCUSSÃO**

Tratando-se de uma entidade rara, a amostra não surpreende por ser tão reduzida, sendo até inferior a outros estudos<sup>[5,10]</sup> realizados em Portugal. No entanto, esses estudos dizem respeito a Unidades de Queimados (UQ), enquanto este se restringe a uma

delegação do INMLCF. Nos estudos em apreço a taxa de mortalidade aferida na UQ do CHUC foi de 47,6%<sup>[10]</sup> tendo sido de 81,9%<sup>[5]</sup> na UQ do Hospital de São José. Face a esta grande discrepância de taxas e caso tal ainda não tenha sido efectuado, seria interessante a preconização de estudos que comparassem os protocolos e *outcomes* de diferentes UQ a nível nacional e/ou internacional na tentativa de detectar aspectos passíveis de oferecerem a estes doentes os melhores cuidados possíveis.

Verificou-se uma predominância de casos no género feminino, de acordo com a literatura, mas uma média de idades (63,4 anos) superior à de outros estudos<sup>[5,13,15]</sup>. Ainda que a UQ do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, de onde estes cadáveres provieram, só admita doentes com mais de 12 anos, nos estudos referidos não constam casos em idades pediátricas, pelo que este aspecto não justificaria a média de idades verificada. Como tal, muito provavelmente, trata-se de mais uma evidência que a idade avançada tem um peso considerável para um prognóstico letal.

O quadro de erupções ou exantemas, pruriginosos ou não e por vezes associado a febre e envolvimento das mucosas, pode simular entidades mais inofensivas e frequentes. Além disso, quando este tema é abordado, é exibido e relatado o seu aspecto mais exuberante e até mesmo chocante, que só se verifica numa fase mais avançada. Como tal, a semiologia inicialmente desvalorizada e a sua rara ocorrência, faz da Síndrome de Lyell um diagnóstico de exclusão, envolvendo elevado índice de suspeição.

Alguns diagnósticos diferenciais que podem eventualmente ser considerados são: síndrome de hipersensibilidade a fármacos, eritema multiforme, pustulose exantemática aguda generalizada, pênfigo paraneoplásico, síndrome de pele escaldada estafilocócica e queimadura.



Pela abordagem que os clínicos tiveram nos cinco doentes analisados, estes casos de Síndrome de Lyell foram inicialmente confundidos com reacções de hipersensibilidade a fármacos. Claramente que, de acordo com a prática clínica, este será o principal diagnóstico diferencial no contexto da instituição de novos fármacos. Isto justifica a suspensão dos fármacos suspeitos e a prescrição de anti-histamínicos e/ou corticóides, que se verificou em todos os casos. Curiosamente, esta hipótese muitas vezes nem é referida, sendo que a maioria dos artigos analisados dá maior ênfase a outras entidades dermatológicas, provavelmente tendo em conta fases mais tardias desta síndrome.

Assim sendo, o diagnóstico da Síndrome de Lyell assenta essencialmente na clínica e exige uma anamnese exaustiva, com ênfase para o início recente de fármacos ou infecção prévia. A confirmação implica biópsia cutânea que, classicamente, revela apoptose dos queratinócitos e necrose com destacamento da epiderme.

Uma SCT envolvida de 45,3% e um SCORTEN de 3,6, facilmente fariam prever um prognóstico reservado para estes doentes. Perante uma recidiva também seria previsível um quadro exuberante, como verificado no caso 4. Porém, contrariamente às eventuais expectativas, não se tratou do caso mais grave, o que reflecte que esta variável por si só, apesar de significativa, não demarca a gravidade da situação, havendo também outros determinantes de relevo.

É de notar que todos os doentes apresentavam comorbilidades que poderão ter contribuído para a mortalidade, já que doentes debilitados não toleram tão bem patologias e abordagens terapêuticas mais agressivas.

Cerca de 100 fármacos têm sido associados à Síndrome de Lyell, sendo o alopurinol o mais frequentemente implicado<sup>[16]</sup> e estando os mais comuns resumidos na Tabela 3.

<b>Tabela 3 – Fármacos frequentemente associados a Síndrome de Lyell</b> (adaptada de Mockenhaupt <sup>[7]</sup> e Oliveira <i>et al.</i> <sup>[6]</sup> )	
<b>Antibióticos</b>	
β-lactâmicos, Cefalosporinas, Macrólidos, Quinolonas, Sulfonamidas, Tetraciclina	
<b>Anticonvulsivantes</b>	
Ácido valpróico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Lamotrigina	
<b>Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)</b>	
Diclofenac, Oxicams	
<b>Outros</b>	
Alopurinol, Antifúngicos imidazólicos, Antimaláricos, Cloromezanona, Nevirapina	

Efectivamente, todos os fármacos apontados como provável mecanismo causal nos casos analisados estão listados na tabela acima, à excepção do celecoxib e dabigatran. Contudo, o facto da esmagadora maioria dos indivíduos mais velhos estar polimedicada dificulta muitas vezes a identificação do fármaco responsável, o que também se verificou neste estudo, em que todos doentes estavam polimedicados, sendo que em três deles não foi possível precisar qual dos fármacos introduzidos recentemente seria o abonador.

De acordo com Mukasa *et al.*, a suspensão precoce do fármaco responsável pode reduzir o risco de morte em cerca de 30% por dia<sup>[17]</sup>. Em todos os casos analisados, independentemente da haver ou não suspeição de Síndrome de Lyell, a medicação suspeita foi imediatamente descontinuada.

Os 3,4 dias entre o início do quadro e a primeira vez que os doentes procuram assistência médica atrasaram o diagnóstico e o início de abordagem adequada, podendo ter condicionado o prognóstico. Como tal, sempre que institui um novo fármaco, o médico deverá alertar o doente a procurar assistência médica imediatamente em caso de reacção cutânea ou qualquer outra reacção adversa não incluída no folheto informativo. Além disso, dois dos doentes só foram internados quando recorreram ao hospital uma

segunda vez, o que também pode ter contribuído para a mortalidade. Contudo, este deferimento deveu-se ao facto do quadro inicial não suscitar ainda preocupação que justificasse o internamento imediato por suspeita de toxicodermia, ao contrário dos outros três casos. Não sendo possível internar todos os doentes que surgem com reacções de hipersensibilidade medicamentosa, poderá ser todavia prudente mantê-los em vigilância por umas horas ou, pelo menos, enfatizar que regressem o quanto antes caso não haja uma progressão favorável do quadro.

O tempo de espera desde o início da sintomatologia até à transferência para a UQ foi de 9,2 dias, sendo quase o dobro da média determinada por Pinheiro *et al* (5,3 dias) e cerca do quádruplo de outros estudos<sup>[10]</sup>. Uma referenciação tardia implica um atraso na instituição de cuidados específicos e essenciais, podendo ter condicionado o falecimento destes doentes. Este aspecto também pode reflectir uma falta de sensibilidade dos médicos para o diagnóstico desta entidade patológica, devido à sua raridade e inespecificidade da semiologia inicial, o que reforça a necessidade de educação da comunidade médica nesta área.

Embora, em tempos, os corticóides tenham sido considerados como primeira linha no tratamento desta síndrome, estudos mais recentes são controversos no que respeita às suas vantagens, sendo que alguns deles associam esta terapêutica a um aumento na taxa de mortalidade, sepsis e duração do internamento<sup>[8]</sup>. Assim sendo, o actual protocolo de tratamento na UQ do CHUC prevê a suspensão imediata ou redução de corticosteróides instituídos antes da admissão no serviço<sup>[10]</sup>. De facto, em 80% dos casos analisados neste artigo foi instituída corticoterapia numa fase inicial, o que poderá ter constituído um factor adicional para o desfecho fatal.

Uma questão interessante e de suma importância para qualquer médico, prende-se com as acusações de negligência e, efectivamente, em dois dos casos avaliados, os familiares apresentaram queixa. Numa época em que a medicina é cada vez mais defensiva, o médico deve precaver-se e proteger-se de eventuais processos de negligência e má prática. Este assunto toma contornos especialmente relevantes em casos como nesta patologia cuja progressão é célere e as manifestações clínicas muitas vezes chocantes, sendo de difícil compreensão a perda de um ente querido de forma tão súbita, quando até pouco tempo antes parecia relativamente bem. Nestas circunstâncias, tal como em qualquer outra, cada médico deve ter o cuidado de registar tudo aquilo que foi realizado ou pedido. A título de exemplo, num dos casos em que um familiar formalizou queixa de negligência, a médica responsável no hospital de origem registou a sua suspeita de toxicodermia, a ordem de suspensão da medicação e todos os contactos realizados na tentativa de encaminhar a doente para uma UQ, dispondo assim de elementos fundamentais para sustentar a sua defesa. Noutros casos há maior susceptibilidade a acusações. Nos dois casos que os doentes tiveram de regressar uma segunda vez, não se encontrava registado se estes haviam sido alertados a regressar imediatamente em caso de agravamento do quadro e, em 80% dos casos, não está justificado o deferimento na referência para a UQ.

Assim sendo, talvez fosse relevante realizar um estudo em que os doentes com suspeita de toxicodermia fossem imediatamente encaminhados para uma UQ ou, na ausência de vagas, fossem acompanhados por uma equipa desta unidade na enfermaria em que estivessem internados, com o objectivo de verificar o rebote que a instituição precoce de medidas específicas teria na sobrevida destes doentes.

No que concerne às complicações, a sepsis seria previsível na totalidade da amostra devido ao descolamento epidérmico e exposição de uma derme intacta, propiciando a invasão microbiana<sup>[10]</sup>. Pelos resultados obtidos é patente que esta entidade, para além do envolvimento de pele e mucosas como previsto, tem importantes repercussões a nível pulmonar, o que é também descrito por Pinheiro *et al* (27%)<sup>[10]</sup>. Perante isto, o sistema respiratório deverá constituir igualmente um foco capital da atenção médica na abordagem desta síndrome, uma vez que pode constituir a causa de morte. Contudo, não é descartável que algumas das alterações descritas se tratem de achados clínicos ou de complicações nosocomiais, não directamente relacionados com a patologia.

## **CONCLUSÃO**

A Síndrome Lyell constitui uma reacção grave maioritariamente induzida por fármacos que, apesar de rara e como tal muitas vezes esquecida, representa de uma emergência médica associada a significativas taxas de morbidade e mortalidade. A crescente esperança média de vida, a infindável lista de fármacos passíveis de desencadear esta patologia, muitos dos quais de uso banal, e o aumento de doentes polimedicados, fazem desta entidade um tema transversal a todas as áreas da Medicina e relativamente à qual qualquer médico deverá estar atento.

Sempre que um doente procure assistência médica por erupções ou exantemas, pruriginosos ou não, no contexto da introdução de um novo medicamento, apesar de tudo poder indicar tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade induzida por fármacos ou outra entidade mais benigna, os médicos deverão ter sempre em mente a possibilidade de uma Síndrome de Lyell. Por este motivo, mesmo suspeitando de outra patologia mais

inofensiva e comum, passível de tratamento em ambulatório, além da suspensão do fármaco suspeito dever-se-á instruir o doente a recorrer ao SU, caso o quadro não evolua favoravelmente.

Dado o papel fundamental que os cuidados diferenciados de uma UQ desempenham no prognóstico desta patologia, é importante que integrem o plano terapêutico desde o início. Na impossibilidade de aumentar o número de camas dos serviços de UQ, dever-se-á tentar que as equipas destas unidades prestem assistência aos doentes nos serviços onde estão internados, evitando protelar os cuidados específicos até uma fase tão avançada, atendendo a que complicações constituem grandes ameaças à vida.

Uma vez que a maioria dos casos são fatais mesmo com uma intervenção médica correcta e cuidadosa, a hipótese de negligência é na maior parte das vezes rejeitada. Contudo, numa era em que a Medicina está a tornar-se cada vez mais defensiva, os médicos devem proteger-se tanto quanto possível, procedendo a um registo minuciosos das suas suspeições clínicas e actos praticados ou requisitados. Isto facilitará uma melhor sustentação da sua defesa aquando de eventuais acusações de negligência médica, que se vêm tornando cada vez mais habituais.

Em suma, este trabalho vem alertar para os perigos da prescrição e auto-medicação com certos fármacos de uso corrente e frequentemente abusivo, numa população cada vez mais envelhecida e polimedicada; reiterar a importância do diagnóstico atempado de uma síndrome que é transversal a todas as especialidades, exigindo a premente descontinuação da medicação suspeita e referenciação emergente para uma UQ capaz de assegurar um tratamento multidisciplinar adequado; e lembrar que, apesar de raramente haver implicações legais, a comunidade médica não deve tornar-se permissiva.

## REFERÊNCIAS

1. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24:526-33
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68:355-61
3. Ventura F, Fracasso T, Leoncini A *et al.* Death caused by toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Forensic Sci.* 2010 May; 55(3):839-41
4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92-6
5. Moniz P, Casal D, Mavioso C *et al.* Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise tóxica epidérmica: um estudo retrospectivo de 15 anos. *Acta Med Port.* 2011 Jan-Feb; 24(1):59-70
6. Oliveira A, Sanches M, Selores M. O espectro clínico síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *Acta Med Port.* 2011 Dec; 24 Suppl 4:995-1002
7. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011 Nov; 7(6):803-13
8. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44
9. Cabral L, Diogo C, Riobom F e tal. Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell): uma patologia para as Unidades de Queimados. *Acta Med Port.* 2004 Mar-Apr; 17(2):129-40
10. Downey A, Jackson C, Harun N *et al.* Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jun; 66(6):995-1003.
11. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin SM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:181-200
12. Letkko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:419-36
13. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M *et al.* SCORTEN - a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000 Aug; 115(2):149-53
14. Pinheiro S, Carvalho R, Ramos S *et al.* Necrólise epidérmica tóxica: a experiência da Unidade de Queimados de Coimbra. *Acta Med Port.* 2013 Jul-Aug; 26(4):341-8
15. Neff P, Meuli-Simmen C, Kempf W *et al.* Lyell syndrome revisited: analysis of 18 cases of severe bullous skin disease in a burns unit. *Br J Plast Surg.* 2005 Jan; 58(1):73-80
16. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M *et al.* Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:25-32
17. Musaka Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J.* 2008; 84:60-5