



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

INÊS DIONÍSIO COELHO

***SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE
EPIDÉRMICA TÓXICA***

-ARTIGO DE REVISÃO-

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR^a MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

SETEMBRO/2013

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON
E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

Inês Dionísio Coelho

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: dcoelho.ines@gmail.com

SETEMBRO/2013

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	v
1. RESUMO	ix
2. ABSTRACT	xi
3. INTRODUÇÃO	1
4. EPIDEMIOLOGIA	3
5. ETIOLOGIA	5
6. FISIOPATOLOGIA	9
6.1. Genética	9
6.2. Reacção Imunológica	11
6.2.1. Interaçção HLA, antigénios do fármaco e receptores da célula T	11
6.2.2. Células efectoras	12
6.2.3. Mediadores da apoptose	13
7. CLÍNICA	17
7.1. Classificação	17
7.2. Quadro clínico	18
7.2.1. Lesões cutâneo-mucosas	18
8. DIAGNÓSTICO	22
8.1. Histopatologia	23
8.2. Diagnóstico etiológico	25
9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28

10.	TRATAMENTO	32
10.1.	Terapêutica de Suporte	34
10.2.	Terapêutica específica/dirigida	37
11.	COMPLICAÇÕES	41
11.1.	Complicações agudas.....	41
11.2.	Sequelas a longo prazo.....	43
11.3.	Prevenção das sequelas a longo prazo	46
12.	PROGNÓSTICO	49
13.	PREVENÇÃO	52
14.	PERSPECTIVAS FUTURAS	55
15.	CONCLUSÃO	58
16.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AINE - Anti-inflamatórios não esteróides

ALDEN - Algorithm of drug causality for epidermal necrolysis

APC - Célula apresentadora de antigénios

CC – Quimiocina do tipo CC

CCL – Ligando quimiocina do tipo CC

CD – Cluster of differentiation

CMV – Citomegalovírus

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

DLCO - Capacidade de difusão do monóxido de carbono

DRESS – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EM – Eritema multiforme

FADD - Fas-associated death domain protein

FasL – Ligando Fas

G-CSF - Factor estimulador das colónias de granulócitos

HHV-6 - Vírus herpes humano 6

HLA - Human Leukocyte Antigen system

HMGB1 - High-mobility group protein B1

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

IBP - Inibidores da bomba de prótons

IECA - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IFN- α – Interferon α

IFN- γ – Interferon γ

IgG – Imunoglobulina G

IgIV - Imunoglobulina intravenosa

IgM - Imunoglobulina M

Il-n – Interleucina

IRA - Insuficiência renal aguda

IRS - Inibidores da recaptção da serotonina

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

M pneumoniae - *Mycoplasma pneumoniae*

MCP – Monocyte chemotactic protein

MIP – Macrophage inflammatory protein

NET - Necrólise epidérmica tóxica

NF- κ B - Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NK – Natural killer

PCR – Proteína-c reactiva

PEAG – Pustulose Exantemática Aguda Generalizada

PMN – Polimorfonucleares

RANTES - Regulated upon activation, normal T-cell expressed, and secreted

SCAR – Severe cutaneous adverse reactions

SCORTEN – Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis

SDRA - Síndrome de dificuldade respiratória aguda

sFasL - Ligando Fas solúvel

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SSJ - Síndrome de Stevens-Johnson

TARC - Thymus and activation-regulated chemokine

TCR - Receptores específicos dos linfócitos T

Th – T helper

TLR – Toll-like receptor

TNF- α – Tumor necrosis factor α (factor de necrose tumoral α)

Treg – T reguladores

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

US FDA AERS – United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

VS – Velocidade de sedimentação

1. RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são reacções mucocutâneas raras consideradas emergências médicas, podendo tornar-se fatais. Constituem dois extremos do mesmo espectro clínico das reacções cutâneas severas adversas a fármacos com necrose epidérmica, diferindo apenas na extensão do descolamento epidérmico. A grande maioria dos casos está relacionada com fármacos, principalmente o alopurinol, antibióticos β -lactâmicos e sulfonamidas, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteróides (oxicams), mas infecções podem também estar implicadas. A fisiopatologia da doença não está completamente esclarecida pensando tratar-se de uma reacção de hipersensibilidade retardada. Existem indivíduos com maior predisposição genética (alelos HLA), variando esta entre grupos étnicos, e de acordo com o fármaco. Os mecanismos celulares e moleculares implicados são ainda pouco conhecidos, havendo evidência recente do contributo dos linfócitos citotóxicos produtores de granzima B, perforina e sobretudo granulicina, que induzem apoptose dos queratinócitos, dos linfócitos Th17, NK/NKT e a activação do receptor transmembranar Fas.

A SSJ/NET surge como um exantema maculo-papular confluyente, com lesões em alvo atípicas, que evoluem para bolhas e descolamento epidérmico. Há atingimento das mucosas em quase todos os doentes. O diagnóstico é clínico e confirmado pela histologia que revela apoptose extensa de queratinócitos. O diagnóstico diferencial efectua-se com o eritema multiforme, a pustulose exantemática aguda generalizada, a síndrome da pele escaldada estafilocócica, a doença de enxerto-contra-hospedeiro, e a Síndrome de Hipersensibilidade a fármacos (sigla inglesa: DRESS), entre outros.

Devido ao elevado risco de mortalidade, a abordagem destes doentes exige diagnóstico rápido, identificação e suspensão do fármaco suspeito, avaliação do prognóstico usando o score de severidade (SCORTEN), terapêutica de suporte e, eventualmente, utilização de agentes imunomoduladores. Até ao momento não foi identificado nenhum tratamento específico capaz de alterar a progressão do descolamento epidérmico, pelo que o tratamento de suporte torna-se crucial na melhoria clínica do doente, sendo tão ou mais importante que os tratamentos imunomoduladores específicos. A mortalidade aumenta com a severidade da doença, a idade do doente e as co-morbilidades associadas. A doença pode condicionar morbidade a longo prazo, como alterações graves das mucosas ocular, genital e gastrointestinal, pelo que a abordagem multidisciplinar e o seguimento destes doentes assume crucial importância.

A SSJ/NET associa-se a morbidade/mortalidade elevada, pelo que o seu reconhecimento é importante para uma intervenção precoce. O esclarecimento da sua fisiopatologia poderá trazer indicações importantes para melhorar o tratamento específico, e o rastreio farmacogenético de indivíduos susceptíveis permitirá a prevenção de alguns casos de doença no futuro.

PALAVRAS-CHAVE: Toxidermias, Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Síndrome de Lyell.

2. ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare mucocutaneous reactions. Both are considered medical emergencies as they are potentially fatal. TEN and SJS are considered to be two ends of a spectrum of severe epidermolytic adverse cutaneous drug reactions, differing only by the extent of skin detachment. Drugs are assumed or identified as the main cause of SJS/TEN in most cases, including allopurinol, sulfonamide and β -lactam antibiotics, anticonvulsants and anti-inflammatory drugs (oxicams), but infections are also documented causes. Pathophysiology of the disease is not fully understood, but a delayed-type hypersensitivity reaction is the most plausible explanation. Genetic susceptibility to SJS and TEN (HLA types) has been identified for some drugs but it varies among ethnic groups. The cellular and molecular mechanisms involved are still poorly known, there is recent evidence of the contribution of cytotoxic T lymphocytes producing granzyme B, perforin and, especially, granulysin, which induce apoptosis of keratinocytes, and also Th17 lymphocytes, NK / NKT. The transmembrane activation of Fas receptor is also involved in keratinocyte apoptosis.

SJS/TEN appears as a maculopapular confluent rash with atypical target lesions that develop into blisters and epidermal detachment. There is involvement of mucosa in almost all patients. Diagnosis is essentially clinical and confirmed by histology, which reveals extensive apoptosis of keratinocytes. The differential diagnosis is carried out with erythema multiforme, acute generalized exanthematous pustulosis, the staphylococcal scalded skin syndrome, the disease graft-versus-host, and drug hypersensitivity syndrome or DRESS, among others.

Due to the high risk of mortality, the approach of these patients requires rapid diagnosis, identification and suspension of the culprit drug, assessment of prognosis using the

severity score (SCORTEN), supportive therapy, and possibly use of immunomodulatory agents. Up to now, no immunomodulatory treatment has shown the capacity to significantly alter the progression of epidermal detachment, so supportive treatment is crucial in the clinical improvement of the patient. Mortality increases with the severity of disease, age of the patient and associated co-morbidities. The disease can leave long-term sequelae, such as severe alterations of the ocular and genital mucous membranes, so that the multidisciplinary approach and monitoring of these patients is of paramount importance.

SJS/TEN are associated with high morbidity and mortality, so that its recognition is important for early intervention. The elucidation of its pathophysiology may bring important information to improve the specific treatment, and pharmacogenetic screening of susceptible individuals will prevent some cases of disease in the future.

KEY-WORDS: Cutaneous adverse drug eruptions, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, Lyell's syndrome.

3. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são reacções adversas medicamentosas cutâneas graves, tais como a Pustulose Exantemática Aguda Generalizada e a Síndrome de Hipersensibilidade a fármacos, também conhecida como reacção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (sigla inglesa: DRESS). Estas reacções pertencem ao grupo das toxidermias graves, tendo em comum mecanismos de hipersensibilidade retardada. Estas reacções cutâneas podem tornar-se fatais e são consideradas emergências médicas, juntamente com algumas reacções de hipersensibilidade imediata ou do tipo I (anafilaxia). As toxidermias graves são situações raras, pois a maioria das toxidermias constituem situações benignas e transitórias. (1,2)

A SSJ foi primeiramente descrita em 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 maioritariamente induzida por fármacos. (3)

Em 1956, Alan Lyell descreveu a 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. (3,4)

Até 1993 o eritema multiforme (EM) ou eritema polimorfo era considerado juntamente com o 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 afectada. (3,5)

Assim, segundo esta classificação o SSJ e NET constituem dois extremos do mesmo espectro clínico de toxidermias graves com necrose epidérmica, diferindo apenas na extensão do descolamento epidérmico. (1,5,6) No 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. (7)

O presente artigo de revisão tem por objectivo sumariar a definição, etiologia, quadro clínico, diagnóstico, bem como os conhecimentos actuais sobre genética e mecanismos imunológicos, e finalmente a discussão da terapêutica, prognóstico, complicações e perspectivas futuras do SSJ e NET. Para a realização do artigo, foi utilizada literatura presente na base de dados on-line da *MedLine/PubMed* e *Science Direct* utilizando os termos e conjugações de termos: “stevens johnson syndrome”, “toxic epidermal necrolysis” e “stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis”. Foi seleccionada literatura escrita em Inglês/Português, publicada maioritariamente nos últimos 4 anos e que incluísse no título e/ou resumo a referência a SSJ e/ou NET.

4. EPIDEMIOLOGIA

A SSJ e NET constituem patologias raras. (6) A NET tem uma incidência estimada de 0,4 a 1,9 casos por milhão de pessoas anualmente em todo o Mundo. O 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.(4)

A SSJ e NET podem afectar tanto crianças como adultos, embora sejam mais frequentes nos extremos etários, ou seja, antes dos 5 anos de idade e após os 64 anos. A distribuição por género privilegia o sexo feminino havendo, no caso da síndrome de sobreposição SSJ/NET, uma preponderância de cerca de 65%, (5) e no caso da NET uma razão mulher/homem de 3:2 ou mesmo de 2:1. (8) Pelo contrário, o SSJ predomina no sexo masculino. (6) Não estão descritas variações de acordo com a raça. (8)

Estudos demonstram que em indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), a incidência de SSJ e NET é muito maior, acontecendo em cerca de 1 em cada 1000 doentes. Esta situação reflecte, entre outros aspectos, a elevada utilização de fármacos antiretrovirais nesta população de doentes. (4) Na Europa, aproximadamente 5% dos doentes com SSJ/NET estão infectados pelo vírus VIH, mas este número parece ter diminuído nas últimas décadas. (5) A distribuição de idade e género difere entre indivíduos infectados e não infectados pelo VIH e com SSJ/NET. (5)

A incidência de ambas as patologias aumenta com a idade, sexo feminino, indivíduos com predisposição genética e em determinados grupos de risco, como doentes polimedicados, acetiladores lentos, imunodeprimidos (nomeadamente nos indivíduos com o Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), sendo que a infecção por VIH constitui um factor de

risco major) e nos doentes com tumores cerebrais tratados concomitantemente com radioterapia e anticonvulsivantes. Sabe-se que os doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) são também um grupo de risco, muito embora se pense que este facto está relacionado com a terapêutica que realizam e não com a sua doença de base. (6,7)

5. ETIOLOGIA

Estima-se que a maioria dos casos de SSJ e NET se devam a uma reacção de hipersensibilidade à administração de um fármaco (uma resposta idiossincrática, independente da dose utilizada). (8) Cerca de 90-95% dos casos de NET são induzidos por fármacos. A percentagem de casos atribuíveis a fármacos no caso do SSJ é inferior, situando-se entre os 50 a 80%. (6,9) Globalmente 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. Várias infecções têm sido identificadas como o agente etiológico, outros casos permanecem como idiopáticos. (5) De entre as infecções destacam-se, como mais frequentes, as infecções bacterianas por *Mycoplasma pneumoniae* (*M pneumoniae*) e infecções víricas por vírus herpes simplex. (9) Também o vírus da hepatite A, o vírus Epstein-Barr e o VIH podem estar implicados. (6,8,10) O SSJ induzido por *M pneumoniae* afecta mais crianças e jovens adultos, e tem manifestações e complicações menos severas do que o induzido por fármacos. (11) Pensa-se que pode haver uma sobrevalorização destas causas em oposição às causas farmacológicas, pelo facto de, anteriormente à classificação de 1993 os casos de SSJ serem classificados como eritemas multiforme major, cuja etiologia é fundamentalmente infecciosa. (6) Outros autores defendem ainda a associação com situações não infecciosas como vacinação, nomeadamente do tétano e da varíola (6), leucemias, linfomas, colite ulcerosa, doença de Crohn (8), doenças imuno-inflamatórias crónicas do colagénio (LES (8,10), dermatomiosite e poliartrite nodosa), e o tratamento com radioterapia (10). Contudo 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 protecção contra a

xerostomia, imediata e tardia, relacionada com a radioterapia convencional fraccionada, em tratamentos de cancro na cabeça e pescoço, não tendo sido relatadas mortes de doentes com SSJ/NET e medicados com amifostina. (12)

Em termos de estimativa do risco de fármacos como agentes causais de SSJ/NET, dois estudos do tipo caso-controlo foram levados a cabo na Europa nos últimos 20 anos. O primeiro foi o estudo internacional SCAR (sigla inglesa para reacções cutâneas severas adversas a fármacos) executado em vários países europeus entre 1989 e 1995. 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 clorvezanona. Para os fármacos utilizados por longos períodos de tempo, aqueles que demonstraram elevado risco foram o alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e anti-inflamatórios não esteróides (AINE) do grupo dos oxicam. Esse risco torna-se mais significativo nos dois primeiros meses de utilização. O segundo estudo foi o estudo EuroSCAR que utilizou casos e controlos dos mesmos e outros países europeus do estudo SCAR, no período de 1997 a 2001. Os fármacos foram agrupados por categorias de acordo com o risco de provocarem SSJ/NET: fármacos de alto risco, fármacos de moderado risco (risco menor que os anteriores mas ainda assim significante) e fármacos sem aumento do risco. (5,13) Este estudo forneceu dados mais actualizados revelando que fármacos mais recentes como a lamotrigina (anti-epiléptico) e a nevirapina (antiretroviral) estavam fortemente associados a SSJ/NET. Estes dois fármacos foram classificados como “altamente suspeitos/fortemente associados” a SSJ/NET. Confirmou-se elevado risco para todos os fármacos já referidos como suspeitos pelo estudo SCAR, sendo que o risco para o alopurinol tem vindo a aumentar, constituindo actualmente a principal causa de SSJ/NET na Europa e em Israel, (5) e maioritariamente em doentes que tomam doses diárias de pelo menos 200 mg. (3) 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, macrólidos, quinolonas e tetraciclinas demonstraram risco moderado. Também os AINE derivados do ácido acético (por exemplo diclofenac) revelaram risco moderado. Muitos fármacos de utilização comum não foram associados a risco detectável de induzir SSJ/NET como ilustra a Tabela 1. (5)

Uma análise retrospectiva baseada na revisão dos processos clínicos dos doentes com o diagnóstico de SSJ e NET hospitalizados no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, durante um período de 10 anos, revelou que o alopurinol é a principal causa de SSJ/NET, estando em concordância com os dados europeus. (14)

Tabela 1 - Fármacos associados a risco de SSJ/NET de acordo com o estudo EuroSCAR. (Adaptado de (5,15)).

Alto Risco confirmado	Risco moderado	Risco Potencial (são requeridos estudos adicionais)	Sem risco
Nevirapina	Sertralina AINE derivados ácido acético Macrólidos Quinolonas Cefalosporinas Tetraciclinas Aminopenicilinas	Pantoprazole Corticosteróides Pirazolonas Ácido acetilsalicílico Tramadol Nimesulida Paracetamol Ibuprofeno	Estatinas
Lamotrigina			Diuréticos/Hipoglicemiantes
Carbamazepina			sulfonamídicos
Fenitoína			B-bloqueantes
Fenobarbital			IECA
Cotrimoxazole e outros antibióticos			Inibidores dos canais de cálcio
sulfonamídicos			Diuréticos tiazídicos
Sulfassalazina			Furosemida
Alopurinol			Insulina
AINE oxicam			AINE derivados ácido propiónico
			IBP (excepto Pantoprazole)
			IRS (excepto sertralina)

AINE, anti-inflamatórios não esteróides; IECA, inibidores da enzima de conversão da angiotensina; IBP, Inibidores da bomba de protões; IRS, inibidores da recaptação da serotonina.

Papay et al. (13) realizaram um estudo mais recente comparando a informação da base de dados do Sistema de Informação de reacções adversas da Administração dos alimentos e medicamentos dos Estados Unidos da América (sigla inglesa US FDA AERS) com a informação do estudo EuroSCAR havendo boa correlação entre os estudos. Um total de 12 medicamentos foi classificado de altamente suspeito: alopurinol, nevirapina, piroxicam, os fármacos antiepilépticos carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, e lamotrigina, e os antibióticos do grupo das sulfonamidas, sulfassalazina, sulfisoxazole, e sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol). Apenas o meloxicam (AINE oxicam) classificado como altamente suspeito no estudo EuroSCAR não demonstrou essa relação neste estudo.

Para clarificar a etiologia do SSJ ou NET, e para prevenir eventuais erros que possam decorrer da não identificação dessa etiologia, deve ser executada uma história clínica completa e cuidada, com principal atenção à data de início da toma do fármaco e início da sintomatologia podrómica. (9)

Estudos em diferentes populações indicam que o risco de desenvolver SSJ/NET é maior quanto mais recente for a introdução do fármaco, declinando abruptamente após as oito semanas de administração. (6) Curiosamente o uso crónico de glucocorticóides para várias doenças não altera a incidência de SSJ/NET para determinados fármacos causais, mas em doentes sob corticoterapia crónica parece haver um aumento do intervalo de tempo entre o início da toma do fármaco e o início do SSJ/NET. (3) Estudos recentes em crianças revelam que os fármacos implicados são maioritariamente os mesmos que em adultos, possivelmente havendo um aumento da susceptibilidade ao paracetamol em crianças. (3,16)

6. FISIOPATOLOGIA

A SSJ e a NET fazem parte de um grupo de reacções imunológicas cutâneas de hipersensibilidade retardada com envolvimento de linfócitos T citotóxicos e activação de células *natural killer* (NK). Constituem reacções de hipersensibilidade do tipo IV_c, ou reacções de hipersensibilidade retardada citotóxicas, mediadas por linfócitos T citotóxicos (células CD8⁺) produtores de perforina, granzima B, granulicina e ligando Fas (FasL).

6.1. Genética

Hoje em dia sabe-se que alguns indivíduos têm uma maior predisposição genética para desenvolver estas patologias, nomeadamente os acetiladores lentos, os que apresentam deficiência de glutathione transferase (com uma incidência de cerca de 50% na população geral) e de outras enzimas responsáveis pela destruição dos metabolitos tóxicos dos fármacos. Recentemente tem-se verificado uma associação genética entre determinados alelos do complexo major de histocompatibilidade HLA (*Human Leukocyte Antigen system*) e o desenvolvimento de reacções adversas a fármacos graves, nomeadamente SSJ e NET. (6) Estas associações parecem ser específicas do fármaco, do padrão de toxidermia e do grupo étnico. (17)

A associação genética mais impressionante foi detectada em Taiwan num grupo de Chineses Han, em que o alelo HLA-B*1502 foi encontrado em 100% do grupo de indivíduos que desenvolveram SSJ/NET induzido pela carbamazepina, sendo que apenas 3% dos indivíduos do grupo eram tolerantes a este fármaco. Contudo, esta associação não foi encontrada na população japonesa ou europeia, revelando que o alelo apenas é relevante num

contexto de etnia. São dadas várias hipóteses para explicar este facto: o alelo HLA-B*1502 tem uma baixa prevalência entre a população caucasiana, a SSJ/NET é uma doença poligénica com vários alelos protectores e de susceptibilidade entre os genes envolvidos na patogénese da doença, ou existem fenómenos de desequilíbrio de ligação durante a divisão celular. (17) No entanto, estudos adicionais são necessários para clarificar este aspecto.

O alelo HLA-B*5801 confere risco de toxidermias graves associadas ao alopurinol em diversas populações, nomeadamente Japoneses, Europeus e Chineses Han. (17,18) A associação é mais forte para os Chineses Han do que para os Europeus. (19)

O HLA-A*3101, associado a SSJ/NET causado pela carbamazepina, foi identificado em Japoneses e Europeus não sendo no entanto específico da SSJ/NET, podendo também associar-se a DRESS ou erupção maculopapular. A verdadeira utilidade do marcador HLA-A*3101 para a prevenção de SSJ/NET causado pela carbamazepina não é consensual. (20)

A Tabela 2 resume os principais alelos HLA associados a predisposição genética para SSJ/NET. Muitos outros encontram-se em estudo.

Tabela 2 – Principais alelos HLA associados a predisposição genética para SSJ/NET segundo grupo populacional. (Adaptado de (20,21)).

Fármaco	Alelos HLA	Grupo populacional
AINE oxícam	A*2, B*12, B*73	Europeus
Sulfonamidas	A*29, B*12, DR7	Europeus
Alopurinol	B*5801	Japoneses, Europeus e Chineses Han
Carbamazepina	B*1502	Chineses Han
Carbamazepina	B*1511	Japoneses
Carbamazepina	A*3101	Japoneses e Europeus
Metazolamida	B*5901	Koreanos e Japoneses
Sulfametoxazole	B*38	Europeus

Também polimorfismos nos genes pró-apoptótico FasL, TLR-3 e via sinalizadora receptor IL-4/IL-13 foram descritos recentemente como relacionados com a patogénese da doença. Os resultados são variáveis para diferentes populações. (17)

6.2. Reacção Imunológica

6.2.1. Interacção HLA, antígenios do fármaco e receptores da célula T

Os receptores específicos dos linfócitos T (TCR) reconhecem os antígenios do fármaco apresentados por alelos HLA específicos da célula apresentadora de antígenios (APC) ou célula dendrítica que leva à activação dos linfócitos T citotóxicos e expressão dos mediadores citotóxicos. (20,22)

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a interacção do HLA, antígeno do fármaco, e TCR nos mecanismos de hipersensibilidade a fármacos. A teoria do hapteno/pró-hapteno postula que um fármaco ou seu metabolito podem formar uma ligação covalente com um peptídeo transportador, sendo depois o complexo apresentado pelo HLA ao TCR. A teoria da interacção farmacológica com receptores imunes (conceito p-i) propõe que o fármaco ou seu metabolito podem interagir directamente com o TCR ou um peptídeo ligado ao HLA. Embora a interacção entre o fármaco e os receptores imunes, como os TCR ou moléculas HLA, possa ser reversível e fraca, ela é capaz de estimular as células efectoras T nas reacções farmacológicas de hipersensibilidade retardada. (21)

O fármaco combinado com o HLA nas células alvo (queratinócito) pode também ser reconhecido pelas células T citotóxica que desta forma, e por contacto directo entre HLA-fármaco/TCR, leva a apoptose das células alvo (Figura 1).

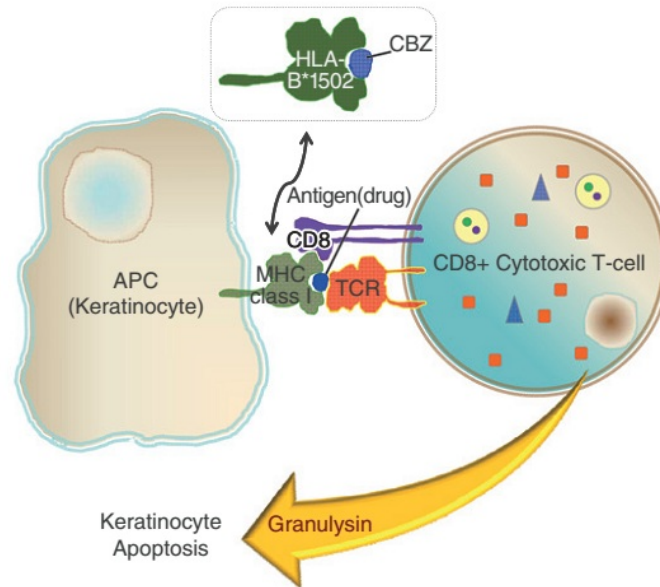


Figura 1 – Modelo da apresentação antigénica das APC ao linfócito T citotóxico e da apoptose dos queratinócitos induzida pela interacção fármaco-HLA-TCR na SSJ/NET. Como ilustrado, a resposta imunológica é activada pela ligação do fármaco ao queratinócito, que é a principal célula alvo na SSJ/NET (por exemplo, ligação da carbamazepina ao alelo HLA-B*1502). Os TCR dos linfócitos T CD8+ reconhecem o complexo fármaco-HLA. Os linfócitos T citotóxicos ou células NK produzem citocinas e proteínas citotóxicas, como a granulísina, que levam à extensa apoptose dos queratinócitos. (Adaptado de (23))

6.2.2. Células efectoras

Para além das células existentes permanente ou temporariamente no tegumento cutâneo (queratinócitos, células dendríticas, macrófagos, células NK), as células T específicas (CD4+, CD8+, Th1, Th2, Th17) orquestram a resposta efectora e produzem o fenótipo final da SSJ/NET. (19) Os linfócitos T citotóxicos e células NK são as principais células envolvidas nas lesões mucocutâneas características da SSJ/NET. Por outro lado, parece haver uma diminuição da função dos linfócitos T reguladores (Treg) na fase aguda da NET relacionando-se com maior severidade do dano epidérmico. (24)

6.2.3. Mediadores da apoptose

As três principais classes de mediadores citotóxicos produzidos por estas células e que participam na extensa necrose epidérmica característica da SSJ/NET são a Granulicina, a perforina/granzima B e a Interação Fas-FasL.

Interação Fas-FasL

Viard *et al.* (20) propuseram que a interação entre o receptor transmembranar Fas (CD95) e o seu ligando FasL (CD95L) resulta na apoptose dos queratinócitos. O complexo Fas-FasL recruta o FADD (*Fas-associated death domain protein*) que se liga ao complexo Fas-FasL e à procaspase 8. O FADD reúne múltiplas cópias da procaspase 8 que se unem para formar a caspase 8, activando a via das caspases resultando na degradação do ADN intracelular. O FasL, produzido sobretudo por linfócitos T citotóxicos e células NK, distribui-se pela superfície celular dos queratinócitos, enquanto o seu homólogo solúvel (sFasL) apresenta-se em concentrações elevadas no plasma de doentes com NET. Outros estudos questionam este papel do FasL na indução da apoptose dos queratinócitos na SSJ/NET. Recentemente, um estudo refere o TNF- α e IFN- γ , produzidos pelos linfócitos T, como potenciais indutores da apoptose dos queratinócitos mediada pelo Fas através da indução da sintetase do óxido nítrico na NET. (25)

Via perforina/granzima B

Outra hipótese sugere que é a perforina/granzima B que tem um papel importante na indução da apoptose dos queratinócitos. Nassif *et al.* (20) mostraram que o efeito citotóxico dos linfócitos do líquido das vesículas de doentes com NET sobre os queratinócitos pode ser

atenuado pela inibição da expressão da perforina/granzima B, mas não pelo anticorpo monoclonal anti-Fas. Os linfócitos T citotóxicos activados e as células NK produzem perforina, que se liga e abre canais através da membrana celular da célula alvo promovendo a entrada de granzima B nos queratinócitos. Uma vez dentro da célula a granzima B activa a via das caspases e portanto induz a apoptose dos queratinócitos. Níveis elevados de perforina, granzima B, TNF- α e FasL associam-se a maior severidade da doença.

Granulisina

Como já referido, dos vários tipos de células T envolvidas no processo, os linfócitos T citotóxicos CD8⁺ ou células NK (nomeadamente NKp46⁺) (26) produtores de granulisina têm um importante papel na necrose epidérmica (Figura 2). A granulisina é actualmente considerado o mediador citotóxico mais importante na indução de apoptose dos queratinócitos. (20,27) A granulisina é uma proteína catiónica citolítica, sendo considerada também um marcador serológico de imunidade mediada por células (promove o recrutamento de APC e leucócitos, activa respostas imunitárias específicas e actua como alarmina). As alarminas, como a granulisina e a proteína HMGB1, são moléculas libertadas por células danificadas capazes de iniciar respostas imunes em vários órgãos após interacção com vários tipos de receptores. (20,28) A granulisina é dividida em duas isoformas de 9-kDa e 15-kDa. A granulisina de 9-kDa é a molécula citotóxica por excelência sendo considerada a molécula crucial para a apoptose dos queratinócitos. A granulisina de 15-kDa, de menor efeito citotóxico, foi recentemente aceite como alarmina, activando monócitos e células dendríticas, através da ligação ao TLR-4/Myd88, levando à diferenciação e proliferação dos linfócitos Th17. (28) A sua concentração no fluído das bolhas epidérmicas dos doentes com SSJ/NET é várias ordens de grandeza superior à de outros mediadores como perforina, granzima B ou

FasL. Este aspecto parece explicar a histopatologia da doença, na qual um infiltrado mononuclear ligeiro na derme pode associar-se a extensa necrose epidérmica. (20) Além disso, a concentração sérica de granulicina correlaciona-se positivamente com maior severidade da doença. (27) A granulicina não é só um mediador citotóxico, mas tem também um efeito quimiotáctico na atracção de linfócitos T, monócitos e outras células inflamatórias. É também capaz de activar várias citocinas pró-inflamatórias como o CCL5/RANTES, CCL3/MIP-1 α , CCL2/MCP-1, MCP-3, IL-10, IL-1, IL-6 e IFN- α . Estudos recentes demonstram que a granulicina estimula a expressão de CCL20 em monócitos. Um estudo *in vitro* mostra que a indução da expressão de granulicina por parte dos linfócitos T citotóxicos CD8 $^{+}$ é regulada pelas IL-21 e IL-15. (20)

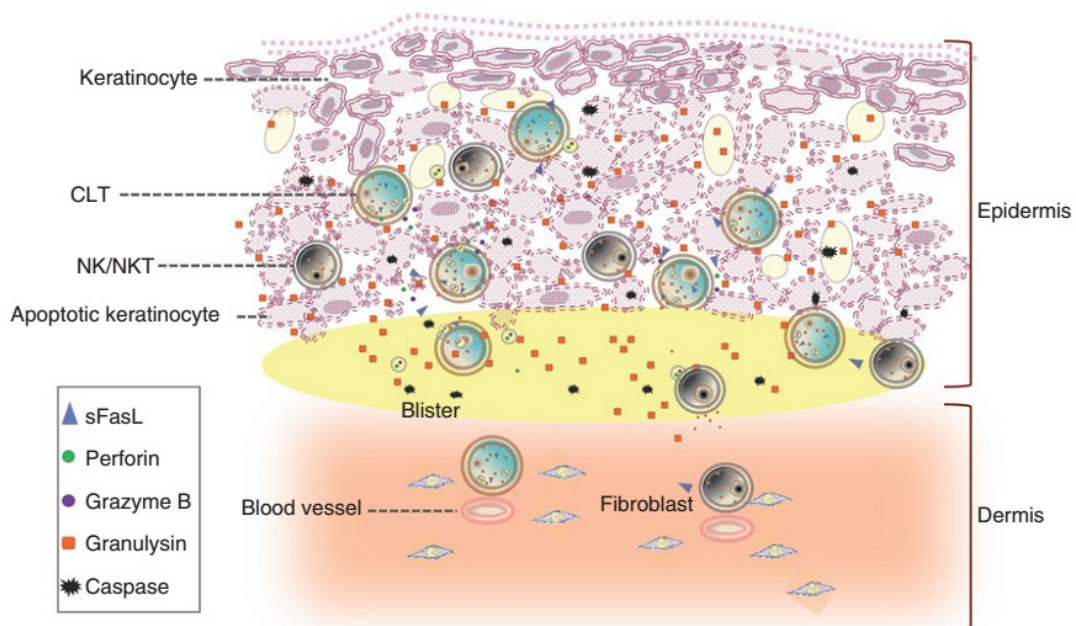


Figura 2 - Patogênese da necrose epidérmica e apoptose disseminada de queratinócitos na SSJ/NET. Devido à activação imunitária, os linfócitos T citotóxicos e células NK migram para a epiderme. Estes libertam grande quantidade de imunomediadores (por exemplo, sFasL, perforina, granzima B, e granulicina) para o espaço extracelular. Estas substâncias têm efeito citotóxico e provocam a extensa necrose epidérmica e formação de bolhas. Os queratinócitos são assim danificados, activando a via sinalizadora das caspases, levando à apoptose da célula. (Adaptado de (23))

Outros mediadores imunológicos

Inúmeros estudos têm-se debruçado sobre os mecanismos imunopatológicos subjacentes à SSJ/NET demonstrando níveis elevados de inúmeras citocinas nas lesões cutâneas, conteúdo líquido das bolhas e plasma dos doentes. (20) Pensa-se que os monócitos/macrófagos possam também participar nos mecanismos de lesão epidérmica pela produção de TNF- α , TRAIL e TWEAK. (24) Outras citocinas e quimiocinas encontradas em elevadas quantidades incluem IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, e várias quimiocinas CCL20, CCL22 e CCL27. Estas citocinas parecem ser responsáveis pela mobilidade, proliferação, regulação e activação das células T e outros leucócitos que participam na amplificação do fenómeno inflamatório e citotóxico na fisiopatologia da SSJ/NET. (20)

Várias estratégias terapêuticas derivam dos conhecimentos fisiopatológicos da SSJ/NET.

7. CLÍNICA

7.1. Classificação

O SSJ caracteriza-se pelo envolvimento de duas ou mais mucosas e um atingimento cutâneo variável, mas sempre com descolamento epidérmico inferior a 10% da área de superfície corporal. Na NET o descolamento epidérmico é igual ou superior a 30% (que frequentemente se traduz pela totalidade do tronco exceptuando a região nadegueira) e nas formas de sobreposição entre SSJ e NET, o descolamento varia entre 10 a 29% (Figura 3). Uma classificação mais recente divide a NET em duas entidades, NET com manchas (descolamento superior a 30% associado a manchas purpúricas ou lesões em alvo atípicas) e NET sem manchas (descolamento epidérmico pouco superior a 10%, sem manchas confluentes, apenas com eritema generalizado). (1,4–6)

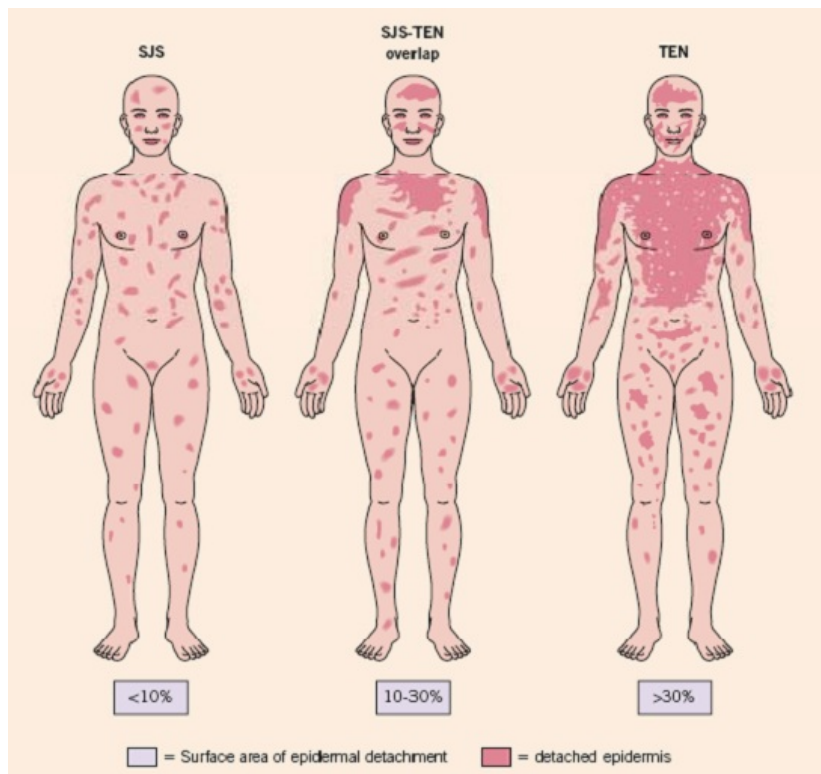


Figura 3 – Representação da SSJ, NET e sobreposição SSJ e NET de acordo com a percentagem de descolamento epidérmico. (Adaptado de (3)).

7.2. Quadro clínico

O tempo de latência médio entre o início da toma do fármaco e o início da sintomatologia é cerca de 4 semanas ou menos para a maioria dos fármacos (15 dias para a carbamazepina, 24 dias para a fenitoína, 17 dias para o fenobarbital e 20 dias para o alopurinol). (5) Se houver a re-administração do fármaco causal, a reacção cutânea pode desenvolver-se em horas (4) dada a sensibilização prévia. De uma forma geral, após 8 semanas da utilização do fármaco deixa de haver risco de desenvolvimento da doença. (5)

O período mais provável para o desenvolvimento de SSJ varia entre 14 a 56 dias, pelo que fármacos administrados poucas horas antes não são geralmente imputáveis, sobretudo no primeiro contacto. Já a NET pode ocorrer mais cedo, entre 7 a 21 dias. (1)

Frequentemente existem sintomas podróxicos inespecíficos,(3) semelhantes a uma síndrome gripal, (8) como febre, mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos com ou sem diarreia, mialgias, artralgias, cefaleia, tosse e inflamação orofaríngea, que normalmente precedem as manifestações cutâneo-mucosas em alguns dias, (3) podendo persistir ou mesmo agravar após o aparecimento das lesões mucocutâneas. (5,6,29)

7.2.1. Lesões cutâneo-mucosas

As lesões cutâneas devem ser adequadamente observadas e descritas de acordo com a sua morfologia e extensão de atingimento da superfície corporal. As superfícies mucosas devem também ser observadas para pesquisa de quais estão afectadas. (30)

As lesões cutâneas iniciam-se frequentemente no tronco, com progressiva extensão para o pescoço, face e extremidades proximais. As extremidades distais, à excepção das palmas e plantas (Figura 5B), são geralmente poupadas. (1)

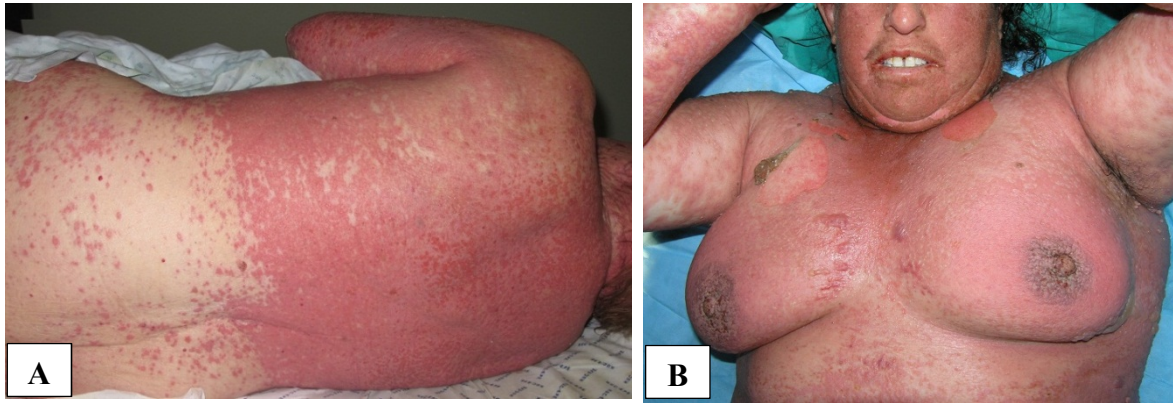


Figura 4 – NET por cotrimoxazol. Exantema maculo-papular confluyente, extenso, localizado ao tronco. B – NET à carbamazepina. Lesões cutâneas com eritema violáceo confluyente, bolhas e descolamento epidérmico extensos, lesões em alvo atípicas à periferia. (Cortesia Serviço de Dermatologia e Venereologia, HUC)

O SSJ e a NET são caracterizados por um exantema maculo-papular confluyente não pruriginoso, (6) com lesões em alvo atípicas, que evoluem para bolhas e descolamento epidérmico de extensão variáveis (Figura 4A e 4B). As lesões cutâneas em alvo típicas são lesões circulares de bordos regulares com pelo menos três regiões concêntricas diferentes: disco central eritemato-violáceo com ou sem bolha, um anel edematoso intermediário e um anel externo eritematoso. As lesões em alvo atípicas apresentam apenas duas regiões e têm bordos irregulares (Figura 5A). Na SSJ/NET as lesões cutâneas em alvo são atípicas com vesículas ou bolhas no centro (Figura 6A). O sinal de Nikolsky é positivo, (4,5) verificando-se o descolamento da epiderme quando se exerce uma pressão digital tangencial. Este achado clínico não é específico de SSJ/NET podendo ser encontrado noutras doenças, como por exemplo, as doenças bolhosas auto-imunes. (3,5,6,8)

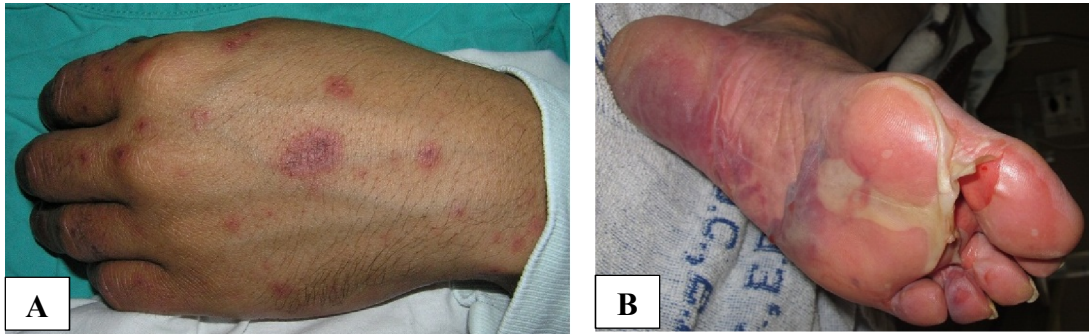


Figura 5 – A – SSJ por nevirapina. Pormenor das lesões em alvo atípicas. B – NET por alopurinol. Pormenor do envolvimento das plantas dos pés com descolamento epidérmico. (Cortesia Serviço de Dermatologia e Venereologia, HUC)

O tempo para o atingimento da extensão máxima das lesões cutâneas depende do tempo de semi-vida do fármaco em causa (as drogas de maior semi-vida geralmente estão associadas ao aparecimento de sintomas cutâneos mais prolongados e a uma maior mortalidade). (8)

Nas áreas desnudadas, a derme apresenta-se exsudativa, e é comum a coloração vermelho-escura (Figura 6B). A perda da camada epidérmica leva a dor intensa, hemorragia, hipotermia e à saída de fluidos, proteínas e electrólitos, o que, caso não sejam repostos, levará ao desenvolvimento de alterações hemodinâmicas, com hipovolemia e falência renal, bem como risco de infecção. (8,10)

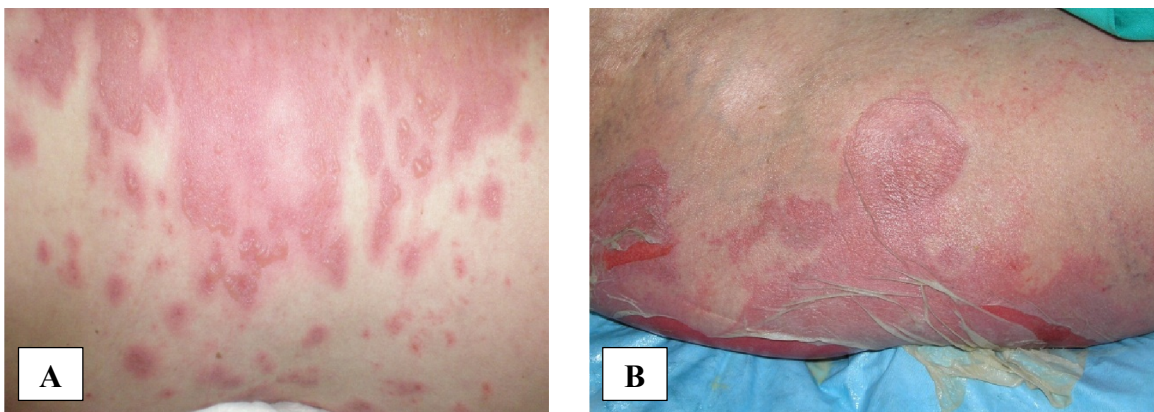


Figura 6 – A – SSJ por trastuzumab. Eritema violáceo confluyente, bolhas e lesões em alvo atípicas à periferia. B – NET sem manchas por claritromicina. Extenso descolamento epidérmico. Nas áreas desnudadas, a derme apresenta-se exsudativa e de coloração avermelhada (Cortesia Serviço de Dermatologia e Venereologia, HUC)

As lesões mucosas habitualmente surgem antes da necrose epidérmica, caracterizando-se por erosão e descamação das mucosas conjuntival (Figura 7B), oro-faríngea (Figura 7A), nasal (Figura 7C), esofágica, uretral, anal, vaginal e perineal, (5,8) o que demonstra uma predilecção especial pelo epitélio pavimentoso estratificado. A extensão e localização destas lesões varia de doente para doente, sendo as lesões conjuntivais, oro-faríngeas e uretrais as mais frequentes. Estas lesões são muito dolorosas, condicionando estomatite, balanite, uretrite, podendo levar a uma retenção urinária, blefarite, hiperémia conjuntival ligeira a conjuntivite purulenta, (5,8) queratite supurativa ou endoftalmite. (10) Também a traqueia, brônquios, sistema gastrointestinal e rim podem ser afectados. (4)



Figura 7 – A – NET por alopurinol. Erosões da mucosa labial superior e inferior, e cavidade oral. B- NET por alopurinol. Envolvimento ocular severo. C – NET em doente polimedicada. Lesões cutâneas típicas com eritema violáceo confluyente. Erosão da mucosa nasal. (Cortesia Serviço de Dermatologia e Venereologia, HUC)

Com efeito, nem todas estas manifestações estarão presentes em todos os doentes. Os aspectos fundamentais do diagnóstico incluem o descolamento epidérmico de pelo menos 1% da superfície corporal, associado ao envolvimento de pelo menos uma superfície mucosa, e a associação temporal adequada da toma de um fármaco com o potencial de provocar SSJ/NET. (30)

8. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de SSJ e NET é estabelecido essencialmente pela clínica, baseado numa anamnese exaustiva, com especial ênfase para o início recente da toma de fármacos ou infecção prévia, e nos achados do exame físico. (6) A confirmação do diagnóstico passa pela realização de biópsia cutânea das lesões. Actualmente não existe nenhum teste laboratorial específico que confirme o diagnóstico de SSJ e NET. (16) Cresce o interesse na utilização de marcadores serológicos 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. (31)

As recomendações para o diagnóstico de SSJ e NET incluem a: (1,8,11)

- Colheita de história clínica completa, dando especial atenção a exposição medicamentosa recente com o objectivo 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;
- Para confirmação do diagnóstico e exclusão de outra doença, realização de biópsia cutânea para estudo histopatológico;
- Numa abordagem inicial, é necessária avaliação dos sinais vitais (Tensão Arterial, Frequência Cardíaca, Frequência Respiratória, Temperatura Corporal), realização de gasometria, hemograma com plaquetas, função renal e função hepática, ionograma, marcadores inflamatórios VS e PCR, e electroforese das proteínas plasmáticas. Em casos de SSJ com suspeita de etiologia não farmacológica pode ser necessário

realização de estudos serológicos (IgG e IgM) e radiografia torácica para pesquisa de infecção por *M pneumoniae*, e/ou culturas de zaragoas das mucosas para pesquisa de infecção pelo vírus herpes simplex 1 e 2.

- Numa fase secundária, pode considerar-se serologias da hepatite B e C, VIH, citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, parvovírus B19 e vírus Coxsackie A16. Igualmente poder-se-á considerar estudo da função tiroideia, marcadores tumorais e pesquisa de auto-anticorpos e a realização de genotipagem HLA.

8.1. Histopatologia

Para a realização do estudo histológico é realizada a colheita de duas amostras das lesões cutâneas, sendo que uma é fixada em formaldeído e a outra é sujeita a congelação imediata. (3,16) Deverão também ser aplicadas técnicas de imunofluorescência directa como forma de excluir doenças bolhosas de etiologia auto-imune, sendo que no SSJ e NET não são detectadas quaisquer deposições de imunoglobulinas e/ou factores do complemento na epiderme e/ou junção dermo-epidérmica. (3,32)

O padrão histológico característico demonstra apoptose e necrose dispersas dos queratinócitos nas lesões iniciais ou necrose de toda a espessura da epiderme nas lesões mais tardias, vacuolização dos queratinócitos da membrana basal (Figura 8), que leva à formação das vesículas subepidérmicas, (5,8,16,32) e um infiltrado linfocitário ligeiro a moderado, por vezes perivascular, na camada mais superficial da derme (derme papilar). (5,15) Estudos em doentes com NET apontam o grau de infiltração celular dérmica por mononucleares como tendo valor prognóstico, referindo que um denso infiltrado associa-se a pior prognóstico. (11) Este aspecto não é consensual.

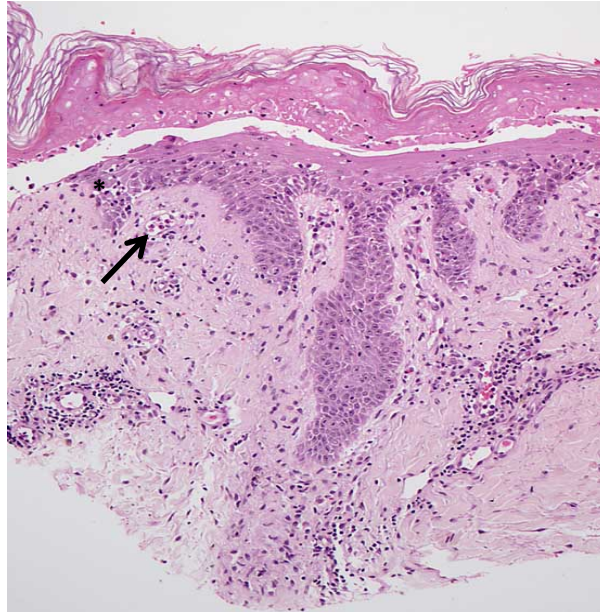


Figura 8 – Histopatologia NET. Necrose de quase toda a espessura da epiderme e vacuolização dos queratinócitos da camada basal (*). Edema da derme e discreto infiltrado linfo-mononuclear, com presença de eosinófilos intravasculares (seta). (Cortesia Serviço de Dermatologia e Venereologia, HUC)

O principal achado anatomo-patológico é a extensa apoptose dos queratinócitos. Como já referido, pensa-se que este aspecto esteja relacionado com três mecanismos imunológicos: a interação entre o receptor transmembranar Fas (16) e o FasL; o dano causado pelos linfócitos T citotóxicos e células *natural killer* (NK) através da via perforina/granzima B/granulisina; (16,33) e o TNF- α . (16) A necrose epidérmica observada na histologia tem elevada sensibilidade mas baixa especificidade no diagnóstico de SSJ e NET. (31)

A histopatologia permite distinguir o SSJ e NET de outras doenças, mas não permite uma distinção clara entre o SSJ/NET e eritema multiforme major sendo necessário ter em conta a altura da colheita da amostra das lesões relativamente ao início da sintomatologia e de que parte da lesão é recolhido o material. No eritema multiforme major existe menos necrose epidérmica, mais infiltração celular dérmica e mais exocitose. (5)

A caracterização da etiologia do SSJ/NET através da observação histopatológica tem sido alvo de pesquisa, mas foram até ao momento encontradas diferenças entre as formas medicamentosas e relacionadas com infecções, havendo necessidade de realização de mais estudos para objectivar conclusões sólidas. (11)

8.2. Diagnóstico etiológico

Em termos etiológicos é frequentemente difícil discernir se as queixas de inflamação orofaríngea, conjuntivite ou a febre são na realidade sinais de infecção aguda ou o quadro clínico inicial de SSJ/NET. Por acréscimo, vários fármacos são usados para o alívio desta sintomatologia, incluindo analgésicos e antipiréticos. Várias hipóteses carecem mesmo de confirmação como a possibilidade de interacção entre infecção e medicação ou mesmo a interacção entre diversos fármacos. (5)

No que concerne ao diagnóstico etiológico do fármaco responsável, hoje em dia ainda não existe um teste fidedigno *in vitro* ou *in vivo* que determine a associação entre um fármaco e a doença. (5)

Os testes epicutâneos e testes intradérmicos não têm aplicação na fase aguda da doença e frequentemente fornecem resultados negativos ou falsos negativos que não permitem excluir a responsabilidade do fármaco suspeito. (5,16) As causas dos resultados negativos podem ter várias explicações, como o facto de o agente implicado poder ser um metabolito do fármaco que não se forma na pele, ou à existência de factores que foram concomitantes com a reacção cutânea, nomeadamente infecções víricas subclínicas, co-

responsáveis na toxidermia. (1) É também discutível se estes testes têm ou não o potencial de reprodução dos mecanismos imunológicos que estão na base da SSJ e NET. (34)

Os testes de provocação oral com o fármaco suspeito não são recomendados por razões de segurança, (5,16) embora a reacção possa não voltar a ocorrer com a re-introdução do fármaco como revelaram estudos efectuados na Finlândia em 1970. (5)

Também os testes de activação/transformação linfocitária para estabelecimento do fármaco causal podem ser aplicados na fase aguda da doença ou retrospectivamente. (16)

A imputação farmacológica das toxidemias implica um elevado nível de suspeição e a conjugação de características clínicas e evolutivas (tipo de fármaco, período entre exposição e início da reacção, evolução e eventual história de re-administração) de forma a estabelecer um grau de imputabilidade para o fármaco em causa. (1)

Recentemente foi introduzido um algoritmo de avaliação da causalidade do fármaco no SSJ e NET (Algoritmo ALDEN) que fornece uma ferramenta estruturada para a identificação do fármaco responsável pela doença. Este algoritmo inclui os resultados de estudos epidemiológicos sobre estimativa do risco de fármacos na indução da SSJ/NET. Baseia-se nos seguintes critérios:

- Tempo de latência entre o início da toma do fármaco e o início da sintomatologia da reacção adversa;
- Probabilidade da presença do fármaco no organismo aquando do início da reacção adversa (tendo em consideração a semi-vida do fármaco, bem como a função renal e hepática do doente);
- História prévia de reacção adversa ao mesmo fármaco;

- Manutenção do uso do fármaco depois do início da reacção adversa;
- Tipo de fármaco (no que concerne às listas elaboradas pelo estudo SCAR relativamente ao risco);
- Presença ou ausência de outras possíveis etiologias.

A cada parâmetro corresponde uma pontuação que depois de somada leva ao estabelecimento de um score, em que determinado fármaco é classificado como “muito improvável” (<0), “improvável” (0-1), “possível” (2-3), “provável” (4-5) ou “muito provável” (>6), de ser o agente causal do quadro clínico de SSJ/NET. (4,35)

Actualmente, o Algoritmo ALDEN revela-se uma ferramenta prática e objectiva (4) que permite com alguma segurança avaliar o fármaco responsável e que naturalmente será contraindicado no futuro. Permite ainda excluir outros fármacos que o doente terá tomado mas que poderão novamente ser usados com segurança, podendo evitar a inadequada abordagem de doenças futuras pela incorrecta evicção de importantes armas terapêuticas. (13,35) Daqui advêm vantagens clínicas para o doente mas também a disponibilização mais correcta de importantes dados para empresas farmacêuticas, agências reguladoras do medicamento e centros de investigação. (4)

9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial, sobretudo na fase inicial do quadro clínico, efectua-se com múltiplas doenças sendo que as principais são o eritema multiforme, a pustulose exantemática aguda generalizada, a Síndrome DRESS, a síndrome da pele escaldada estafilocócica e a doença de enxerto-contra-hospedeiro.

Como já referido, 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. (36) 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. Clinicamente manifesta-se por lesões em alvo típicas, ou seja, com três anéis concêntricos. (6) O EM pode ocorrer numa forma minor com lesões dispersas periféricamente nos membros e face, estando este padrão habitualmente associado à infecção pelo vírus herpes simplex. (37) O EM major caracteriza-se por um exantema mais extenso associado a bolhas e atingimento das mucosas. (6,37) Na SSJ/NET existe maior envolvimento das mucosas, níveis maiores de proteína C reactiva (PCR) e, eventualmente, maior disfunção hepática relativamente aos doentes com EM. Em termos histopatológicos no EM existe pouca necrose epidérmica, e significativo infiltrado inflamatório na derme, enquanto que no SSJ/NET existe extensa necrose epidérmica e escasso infiltrado inflamatório na derme. (36) O EM é uma doença auto-limitada, sem risco de progressão para NET, cujo tratamento é maioritariamente sintomático ou dirigido à infecção concomitante. (6)

A **síndrome da pele escaldada estafilocócica** é uma doença mediada por exotoxinas de uma determinada estirpe de *Staphylococcus aureus* (fago II). Esta síndrome ocorre sobretudo em recém-nascidos e na primeira infância, podendo em raras situações surgir em adultos imunocomprometidos. (6) No passado este constituía um dos principais diagnósticos diferenciais, mas actualmente a incidência é baixa com apenas 0,09 a 0,13 casos anuais por milhão de pessoas. (3) Caracteriza-se clinicamente por eritema e formação de bolhas flácidas, com posterior descamação em grandes retalhos. Esta descamação não dá origem a exulcerações, como acontece na SSJ e na NET, uma vez que, nesta patologia, a necrose epidérmica é apenas superficial com clivagem sub córnea, a nível do estrato granuloso, e não ao nível da junção dermo-epidérmica como acontece na SSJ/NET. O atingimento das mucosas é pouco comum. (6,8) Habitualmente esta doença tem um curso benigno associando-se a baixa mortalidade.

A **doença de enxerto-contrá-hospedeiro aguda** resulta de interacções complexas entre as respostas imunitárias inatas e adquiridas do dador e receptor. Esta doença continua a ser prevalente em alguns grupos de doentes susceptíveis como acontece em cerca de metade dos receptores de transplantes alogénicos de células estaminais. (38) Inicia-se como um exantema morbiliforme súbito, muitas vezes acompanhado de febre. Nas formas mais graves a erupção progride para um eritema difuso, com formação de bolhas flácidas que facilmente se rompem. O sinal de Nikolsky pode ser positivo. Uma anamnese cuidada, aliada ao estudo anatomo-patológico, fazem o diagnóstico. No que respeita à histopatologia, o aspecto da necrose de toda a espessura da epiderme é idêntico ao descrito para a SSJ/NET, nomeadamente no grau IV da doença. (31,38) O diagnóstico de queimadura é facilmente excluído com base na anamnese. (6)

A **pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG)** enquadra-se, tal como a SSJ e a NET, nas reacções adversas a fármacos graves, associadas a mecanismos imunológicos de

hipersensibilidade retardada. O início da reacção cutânea depois da toma do fármaco é muito mais precoce relativamente ao que acontece na SSJ/NET e DRESS. É caracterizada pelo aparecimento de múltiplas pústulas milimétricas e não foliculares sobre base eritematosa, com início frequente nas regiões intertriginosas do pescoço, virilhas e axilas e que posteriormente se tornam mais disseminadas evoluindo para descamação em grandes retalhos. Associa-se muito frequentemente a febre (39-40°C) e a leucocitose (neutrofilia com ou sem eosinofilia ligeira). (30) O sinal de Nikolsky pode ser positivo. O atingimento das mucosas não é frequente, ocorrendo em cerca de 20% dos casos. A histologia é caracteristicamente diferente da observada na SSJ e na NET, na medida em que se observam pústulas intraepidérmicas e subcórneas e um infiltrado dérmico rico em PMN, assim como ausência de necrose dos queratinócitos. (6) A reacção cutânea é clínica e histopatologicamente idêntica à psoríase pustulosa. Os testes epicutâneos identificam o fármaco responsável pela reacção cutânea em cerca de 50% dos casos. (30) A PEAG associa-se a menor morbi-mortalidade relativamente à SSJ e NET pelo facto de constituir uma reacção cutânea mais superficial e o envolvimento das mucosas estar raramente associado. (39)

A **Síndrome DRESS**, reacção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos, é também conhecida por múltiplas designações, como Síndrome de hipersensibilidade a fármacos, Síndrome da sulfona, Síndrome dos anticonvulsivantes, Síndrome mononucleose-like, entre outros. Os doentes tipicamente apresentam um exantema máculo-papuloso acompanhado de febre, edema facial, linfadenopatia e por vezes hepatoesplenomegália. O exantema inicial pode evoluir para um rash eritematoso e dermatite esfoliativa. As alterações hematológicas incluem eosinofilia e linfocitose atípica. O envolvimento sistémico tipicamente manifesta-se por hepatite, nefrite, pneumonite intersticial ou miocardite. (40) A Síndrome DRESS tipicamente é causada por fármacos iniciados 2-6 semanas antes da erupção cutânea, ou mais cedo. Recentemente, o vírus herpes humano 6 (HHV-6) tem sido imputado como

possível agente etiológico. Não se sabe se o vírus constitui efectivamente uma causa ou é apenas reactivado no decurso da doença. (39) A análise histopatológica não é específica. (29)

Bouvrèse *et al.* (40) analisaram casos das diferentes toxidermias graves (SSJ/NET, PEAG e DRESS) e, apesar de algumas ambiguidades que possam existir no diagnóstico das diferentes toxidermias nomeadamente nos estadios iniciais da doença, os casos confirmados de sobreposição são raros. Os casos de sobreposição, ou fenótipos intermédios, são definidos como situações que preenchem os critérios de diagnóstico definitivo ou provável de pelo menos duas toxidermias graves. Apesar disto as SSJ/NET, PEAG e DRESS são entidades distintas e não há evidência da existência de um espectro patológico entre elas.

10. TRATAMENTO

O primeiro passo na abordagem terapêutica da SSJ/NET é a imediata hospitalização do doente para que possa ser prestada a adequada assistência exigida pelo estado clínico. (8)

Após o diagnóstico de SSJ/NET é avaliada a severidade da doença, e o prognóstico, através do score de severidade da doença (SCORTEN) como forma de orientar a abordagem. (3) O SCORTEN é uma escala de severidade da doença que é utilizada para determinar o prognóstico do doente com base na estimativa da probabilidade de mortalidade. Embora tenha sido inicialmente desenvolvido para doentes com SSJ e NET, este score tem sido validado e usado para doentes com queimaduras e outras doenças esfoliativas. A sua aplicação deve ser feita nas primeiras 24h do início da doença e ao 3º dia de internamento. Quanto maior o valor atribuído pelo score, maior a taxa de mortalidade associada. (1) O SCORTEN classifica com 1 ponto cada um de sete aspectos clínicos (Tabela 3). Um score de 3 pontos associa-se a uma mortalidade de 35%, sendo recomendável admitir os doentes numa Unidades de Queimados ou Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), com visita diária do Dermatologista. (5,6) Alguns autores recomendam a admissão numa destas Unidades quando o score é de dois pontos. (37) Comparativamente com o doente queimado, o tratamento a instituir deve ter em conta algumas diferenças clínicas, como seja o envolvimento da mucosa oro-faríngea que interfere com a correcta hidratação e nutrição, o carácter mais difuso das lesões cutâneas (dificultando os acessos venosos), a maior expressão sistémica e, de um modo geral, uma menor necessidade de aporte hídrico e proteico-calórico. (8) Doentes com SSJ/NET apenas necessitam de 2/3 a 3/4 da quantidade de fluídos necessária para doentes queimados. (5)

Tabela 3 – Parâmetros do SCORTEN (Adaptado (7)).

Parâmetros clínicos e laboratoriais	Score individual
Idade>40 anos	Sim=1, Não=0
Neoplasia	Sim=1, Não=0
Taquicardia>120 bpm	Sim=1, Não=0
Descolamento epidérmico (dia 1)>10%	Sim=1, Não=0
Urémia>10 mmol/L	Sim=1, Não=0
Glicémia> 14 mmol/L	Sim=1, Não=0
Bicarbonato sérico<20 mmol/L	Sim=1, Não=0

O score varia entre 0-7.

Em termos de monitorização do doente, deve ser executada colheita diária de sangue para hemograma, bioquímica e provas de coagulação, ionograma, PCR/procalcitonina para avaliação da evolução clínica e eventual planeamento de terapêutica sintomática ou de suporte. Deve ser feita também a recolha periódica de amostras para análises microbiológicas (zaragatoas das áreas de pele envolvidas, expectoração ou aspirado traqueo-brônquico, sangue e urina) e testes de sensibilidade antibiótica. A realização de gasometrias e radiografias torácicas justifica-se sempre que houver dúvidas sobre as condições respiratórias do doente. (8,41) Estes exames têm o objectivo de identificar eventuais intercorrências que possam complicar o quadro clínico.

Actualmente, a terapêutica de suporte constitui a base e o aspecto mais importante do tratamento da SSJ/NET visto não existir, até ao momento, nenhum tratamento específico consensual para esta toxidermia grave. Outro aspecto fundamental é a prevenção das sequelas associadas ao envolvimento das superfícies mucosas que são causa de importante morbidade a longo prazo. (5)

10.1. Terapêutica de Suporte

Inicialmente é fundamental suspender toda a medicação, incluindo obviamente a que se suspeita que possa ter desencadeado a SSJ/NET, o que contribui decisivamente para a diminuição da mortalidade. (3,8)

A temperatura do quarto deve ser da ordem dos 30-32°C, com humidade adequada, essencialmente para evitar a perda de calor através da superfície epidérmica necrótica. (5,8)

Os doentes necessitam da administração de líquidos com electrólitos (0,7 ml/Kg/% descolamento epidérmico) e albumina (solução de albumina a 5% - 1 ml/Kg/% descolamento epidérmico) (5) para reposição das perdas hidroelectrolíticas através das áreas desnudadas, para o que é necessário o cálculo exacto da percentagem de superfície corporal afectada pelo descolamento epidérmico. A administração destes fluidos, principalmente durante a fase aguda, requer a utilização da via endovenosa, devendo ser escolhidas para inserção dos catéteres zonas de pele não envolvidas pelo descolamento epidérmico. Para reduzir os riscos infecciosos, é preferível a utilização de catéteres periféricos relativamente aos catéteres centrais (estes devem ser reservados apenas para os casos graves e durante o menor tempo possível). O débito urinário serve para monitorização da eficácia da fluidoterapia, sendo 30-50 ml o mínimo aceitável. (8)

Os doentes devem também ser estimulados a fazer um reforço da sua hidratação e alimentação por via oral, embora a presença de lesões oro-faríngeas dificulte este desígnio e leve muitas vezes à necessidade de alimentação por sonda naso-gástrica. É recomendado uma dieta com elevado teor proteico-calórico: (8) 1500 calorias repartidas por 1500 ml durante as primeiras 24h, aumentando em cerca de 500 calorias por dia até um máximo de 3500-4000 calorias diárias. (5) Por vezes pode ser mesmo necessária alimentação parenteral total.

É necessária a prevenção da colonização microbiana das áreas expostas com técnicas de assepsia rigorosas, balneoterapia diária, com aplicação de agentes antissépticos locais (o uso de sulfadiazina de prata está contraindicado, nomeadamente nos casos em que o fármaco causal se trata de um antibiótico do grupo das sulfonamidas). (5) Alguns autores advogam a necessidade de cirurgia precoce, para desbridamento das áreas de epiderme solta, seguido da cobertura das zonas de derme exposta com xenoenxertos cutâneos, aloenxertos cutâneos, membrana amniótica ou substitutos cutâneos sintéticos, com o objectivo de evitar a colonização por microorganismos, diminuição da perda de líquidos e electrólitos, alívio das queixas dolorosas, e facilitação da reepitelização. (8) Por outro lado, outros autores referem que este procedimento não é adequado, não sendo bem tolerado por todos os doentes, nomeadamente idosos com comorbilidades. (5) Este procedimento também se associa a maior risco de contaminação da árvore respiratória pela intubação endotraqueal necessária à anestesia geral, (8) bem como maior risco de outras complicações pulmonares nomeadamente nos doentes com afecção da mucosa traqueobrônquica. Referem também maior risco de desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas provocadas pela agressão dérmica do desbridamento e técnicas de fixação dos enxertos cutâneos, (5) e que a aplicação destes não é essencial para a sobrevivência do doente nem para o processo de re-epitelização, uma vez que a derme e junção dermo-epidérmica estão intactas. A atitude mais conservadora passa pela assépsia das zonas afectadas através da realização de balneoterapias e pensos diários com antibióticos tópicos até se obter uma nova camada epidérmica. (8)

A administração profiláctica de antibióticos sistémicos de largo espectro é desaconselhada, excepto nos casos em que se verifique a existência de leucopenia. A antibioterapia deve ser instituída apenas perante sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção, utilizando antibióticos de largo espectro, depois ajustados de acordo com os resultados dos

testes de sensibilidade antibiótica. A presença de lesões fúngicas sistémicas pode levar à necessidade de administração de antifúngicos sistémicos. (8,31)

Dependendo da severidade do envolvimento das mucosas e extensão do descolamento epidérmico, a necessidade de sedação e administração de analgésicos opiáceos pode ser utilizada para alívio da dor. (5)

O risco de desenvolvimento de úlceras de stress exige a administração preventiva de alguns dos seguintes fármacos: inibidores da bomba de prótons, ranitidina, sucralfato, entre outros. (8)

Para prevenção de complicações tromboembólicas consequentes à imobilização no leito deve ser administrada, desde o início, heparina não fraccionada ou derivados de baixo peso molecular. (8)

Nos doentes francamente debilitados pode pedir-se a colaboração da Medicina Física e de Reabilitação para prevenção da perda de mobilidade articular, realização de cinesioterapia respiratória como forma de prevenção de complicações pulmonares, bem como das sequelas do acamamento prolongado. (8) São também necessários posicionamentos diários no leito como forma de alternância de zonas de pressão. (5)

Relativamente ao atingimento das mucosas, e para prevenção das sequelas mais frequentes, é necessária observação precoce por Oftalmologista e Ginecologista/Urologista para prevenção das sequelas oculares e genito-urinárias, respectivamente.

10.2. Terapêutica específica/dirigida

Atualmente não existe nenhuma terapêutica específica com eficácia comprovada para o tratamento da SSJ/NET. A utilização de vários fármacos tem sido descrita na literatura, na sua maioria compreendendo fármacos com acção imunomoduladora. Ainda que raros, nos casos de SSJ de etiologia infecciosa, nomeadamente por *M pneumoniae* e vírus herpes simplex está indicada a administração de antibióticos e antivirais, respectivamente.

Corticoterapia sistémica

A terapêutica com corticóides sistémicos tem sido controversa. Quando introduzida nas primeiras 48 horas antes da admissão parece estar associada a um atraso da re-epitelização, aumento do risco infeccioso e risco de mascarar uma septicémia, prolongamento do internamento e aumento da mortalidade. No entanto, esses resultados parecem advir de posologias inadequadas. De facto, estudos recentes demonstraram benefício na utilização de doses elevadas de corticóides em estádios precoces. A dexametasona em pulsos, na dose de 1,5 mg/Kg/dia, endovenosa, em três dias consecutivos, parece bloquear a progressão da doença e diminuir o risco de morte. (1,5,42) H.Y. Lee *et al.* (42) afirmam que indivíduos sob corticoterapia crónica padecem de doença mais prolongada, mas sem influência no SCORTEN. Como já referido, o tempo de latência entre a ingestão do fármaco causal da SSJ e NET e o início da sintomatologia é também maior. Estudos adicionais são necessários para clarificar os potenciais efeitos terapêuticos dos corticosteróides.

Imunoglobulina intravenosa (IgIV)

A IgIV trata-se de outra alternativa terapêutica, uma vez que intervém na patogênese da doença bloqueando a ligação do Fas ao seu ligando (FasL), e portanto inibindo a apoptose dos queratinócitos. A dose e a duração de IgIV não estão definidas, variando nos diversos estudos entre 1,6-5g/Kg/dia em infusão lenta durante 3-5 dias. Num dos estudos concluiu-se que doses superiores a 2g/Kg/dia apresentam maior benefício, e que por cada aumento de 1g/Kg de IgIV, há um aumento de 4,2 vezes na sobrevivência do doente, sendo que grupos de doentes tratados com altas doses de imunoglobulina têm menor mortalidade. (3) Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos (incluindo associações terapêuticas), (43) mas os resultados dos estudos clínicos não têm sido totalmente elucidativos. (1,44) Alguns estudos não identificaram benefícios na administração de IgIV, alegando aumento de mortalidade e desenvolvimento de hemólise e insuficiência renal. (5,45) Esta terapêutica acarreta custos elevados pelo que é necessário esclarecimento dos seus reais benefícios terapêuticos. (46)

Plasmaferese

A plasmaferese é uma medida terapêutica não farmacológica que parece ser promissora no tratamento da SSJ e NET, melhorando a mortalidade bem como as complicações oculares a longo prazo. Embora necessitando de um acesso venoso central, é um método seguro e proporciona um alívio rápido da dor e uma cessação rápida da necrose, permitindo assim diminuir o tempo de internamento dos doentes. (47) A sua aplicação baseia-se na hipótese de remoção da droga implicada e/ou dos seus metabolitos e remoção dos mediadores inflamatórios, como estratégia de melhoria do quadro clínico. (8) Há, no entanto, relatos de séries de doentes não respondedores, deixando em aberto a verdadeira utilidade deste método. (3,6)

Ciclosporina

Vários autores advogam a utilização de ciclosporina, um inibidor da calcineurina, baseando-se na suas acções inibitórias quer sobre a actividade dos linfócitos T e macrófagos, quer sobre a acção de citocinas como o TNF- α e a IL-2, quer ainda sobre a apoptose a nível dos queratinócitos. Estudos revelam que doentes medicados com ciclosporina têm tempos mais curtos de re-epitelização e a taxa de mortalidade torna-se mais baixa do que a baseada nos cálculos do SCORTEN. (3,5) Todavia existe risco em administrar uma droga imunossupressora a estes doentes, pelo que é recomendada a sua prescrição em baixas doses e durante períodos curtos, ainda não definitivamente estabelecidos. (8)

Ciclofosfamida

Partindo do mesmo princípio da utilização de ciclosporina, ou seja, inibição da imunidade celular e da acção das citocinas, outros autores defendem uma alternativa que consiste na administração de ciclofosfamida, agente citotóxico habitualmente utilizado no tratamento de neoplasias, quer isoladamente, quer em associação com a ciclosporina ou corticoterapia. São necessários estudos com maiores amostras de doentes para clarificar os resultados preliminares da terapêutica com ciclofosfamida, nomeadamente no que respeita aos efeitos adversos potenciais. (3)

Antagonistas do TNF- α

Uma nova abordagem terapêutica tem por objectivo o antagonismo da citocina pro-inflamatória TNF- α . Vários casos de doentes tratados com Etanercept 25 mg e, sobretudo com Infliximab 5mg/Kg (3) foram publicados referindo a paragem da progressão da necrose

epidérmica em menos de 24h. Contudo, os resultados não são constantes, sendo ainda insuficientes para concluir sobre o potencial benefício terapêutico destes agentes.

Talidomida

A Talidomida foi utilizada num estudo para tratamento da NET pela sua acção imunomoduladora anti-TNF- α *in vitro* e pelos seus bons resultados na doença de enxerto-contra-hospedeiro aguda. No entanto o grupo de doentes que recebeu a Talidomida registou maior mortalidade pelo que a sua utilização foi interrompida. (3)

Outras Terapêuticas

A **N-acetilcisteína** é utilizada em alguns centros, parecendo ter uma acção eficaz quando utilizada em altas doses no tratamento dos doentes com SSJ/NET. Pensa-se que a sua acção está relacionada com o reforço da capacidade anti-oxidante das células, através do aumento dos níveis intracelulares de cisteína necessários para a produção de glutatião (que serve como tampão a agentes oxidantes), e/ou com a inibição da produção de citocinas que medeiam reacções imunes, como o TNF- α , o NF- κ B, a IL-1 e radicais livres de oxigénio. (8,31,48)

11. COMPLICAÇÕES

As complicações potenciais da SSJ/NET podem dividir-se em complicações agudas e sequelas a longo prazo.

11.1. Complicações agudas

Nas **complicações agudas**, e nomeadamente nas situações de NET que configuram maior gravidade, a perda de integridade da epiderme condiciona alterações da normal homeostasia, nomeadamente do equilíbrio termorregulador e hidroelectrolítico. (6) Assim, a perda de fluídos por via transdérmica leva a hipovolémia, alterações do ionograma e um estado catabólico. A função de barreira da epiderme contra agentes patogénicos encontra-se também comprometida pelo que estes doentes estão particularmente sujeitos a infecção secundária. (5,8) A septicémia representa a principal causa de morte. Os doentes com catéteres venosos centrais têm uma maior incidência de bacteriémia e sépsis devido à maior acessibilidade dos agentes patogénicos à corrente sanguínea. A coagulação intravascular disseminada pode aparecer como complicação da sépsis. (8) A combinação de septicémia e hipovolémia aumenta o risco de desenvolvimento de choque e falência multiorgânica. (5,8)

Também as alterações a nível respiratório são bastante comuns, e em cerca de 10 a 20% dos doentes pode mesmo haver a necessidade de recurso a intubação e ventilação mecânica artificial (que se associa a maior mortalidade) (10) devido ao desenvolvimento de hipoxemia, hipocapnia e alcalose metabólica. Diversos factores podem ser causadores da deterioração da função pulmonar, desde a diminuição da amplitude respiratória provocada

pela dor, o aparecimento de edema pulmonar por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, a aspiração de detritos resultantes da descamação da mucosa oro-faríngea (e, segundo alguns autores, também traqueo-brônquica), facilitando o aparecimento de bronquiolites obliterantes (49) e pneumonias, podendo em último caso evoluir para síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA). (5,8) Embora a disfunção pulmonar não seja objectivável nas fases iniciais da doença pela radiografia torácica, podem observar-se infiltrados intersticiais no estudo imagiológico. (4)

Alguns doentes podem desenvolver insuficiência renal aguda (IRA) com aumento da microalbuminúria. Pensa-se que haja alteração da estrutura do glomérulo, mas também lesão do túbulo contornado proximal. No entanto, não foi estabelecida uma correlação directa entre a extensão da doença e as alterações da análise da urina. As citocinas que medeiam os mecanismos imunológicos da doença têm propriedades nefrotóxicas levando à destruição das células tubulares, da barreira de filtração glomerular, e das células mesangiais. No entanto, na ausência de dados histológicos, outras complicações que decorram no decurso da doença e que condicionem má perfusão renal (por exemplo hipovolémia, diminuição do débito cardíaco, entre outros) podem estar na base destes aspectos. (4) Hung *et al.* (50) referem elevada prevalência de IRA (20,8%), necessidade de terapêutica dialítica (3,1%) e hipocaliémia (7,1%) em doentes com SSJ/NET. Identificaram, como factores de risco independentes para o desenvolvimento de IRA em doentes com SSJ/NET, a sépsis, a toma de fármacos com potencial nefrotóxico como o alopurinol, AINE e antibióticos, a preexistência de doença renal crónica e a hipoalbuminémia. A elevada extensão do descolamento epidérmico pode associar-se a risco de desenvolvimento de IRA, particularmente em doentes com doença renal crónica preexistente.

Frequentemente estão presentes alterações hematológicas, nomeadamente nos doentes com NET, como anemia, habitualmente normocrómica normocrómica, e leucopenia devido a

uma depleção transitória dos linfócitos T CD4⁺. A neutropenia está geralmente associada ao aparecimento de sépsis, sendo um sinal de mau prognóstico. A trombocitopenia é mais rara, desenvolvendo-se numa menor fracção dos doentes. (8)

Por fim, podem também estar presentes dor abdominal severa, diarreias sanguinolentas e síndrome do compartimento abdominal (51) por lesões intestinais (embora estas sejam menos frequentes), alteração transitória das provas de função hepática, ou, mais raramente um quadro de hepatite franca, hipoalbuminémia, hiponatrémia, encefalopatia, miocardite (4,8) e rabdomiólise. (52)

11.2. Sequelas a longo prazo

Os doentes com SSJ/NET têm também risco de desenvolvimento de inúmeras **sequelas a longo prazo** que afectam a superfície cutânea e mucosas dependendo da extensão do seu envolvimento na fase aguda da doença.

Lesões do tegumento cutâneo e anexos

Na SSJ e NET a pele regenera sem cicatrizes atróficas ou hipertróficas, desde que não haja lesão da derme papilar, por exemplo, por trauma ou infecção. (5) A re-epitelização da epiderme inicia-se após uma semana do início da reacção cutânea e demora cerca de 3 semanas. (10) A cobertura das zonas expostas com aloenxertos cutâneos ou substitutos sintéticos pode acelerar o processo de re-epitelização. (31) Frequentemente, aparecem áreas híper e/ou hipopigmentadas, (Figura 9) que variam de doente para doente e normalmente vão diminuindo de intensidade com o tempo. Outras sequelas cutâneas incluem prurido,

hiperhidrose e xerose cutânea. Pode ser observada alopecia reversível. O envolvimento da matriz ungueal pode levar a onicólise, perda parcial ou completa da unha, e onicodistrofia tardia (Figura 9), que pode persistir por meses ou mesmo anos. (5)



Figura 9 – Sequelas tardias de NET por alopurinol. Lesões cutâneas hiperpigmentadas cicatriciais, sulcos transversais e onicólise que atinge todas as unhas da mão. (Cortesia Serviço de Dermatologia e Venereologia, HUC)

Lesões da cavidade oral

Incluem desconforto oral, xerostomia, aumento da acidez da saliva, disgeusia, doença periodontal, inflamação gengival e formação de sinequias na mucosa oral ou labial. (5,31)

Lesões oculares

As lesões oculares são as complicações mais comuns da SSJ/NET, afectando cerca de 20 a 79% dos doentes. (31) Resultam de alterações funcionais do epitélio conjuntival com secura e modificação da consistência do fluido lacrimal, bem como eventual lesão do aparelho lacrimal. (5) As sequelas oftalmológicas incluem síndrome *sicca*, fotofobia, sensação de areias nos olhos, entrópion, triquíase, simbléfaro, e fibrose subconjuntival. A inflamação crónica e insuficiência das células estaminais do limbo pode resultar em metaplasia do epitélio da córnea com ulceração, opacificação, neovascularização, perda de acuidade visual e

em última instância, amaurose, podendo obrigar a posterior transplante de córnea. (5,31) A síndrome *sicca* é a complicação mais comum e pode verificar-se mesmo em doentes sem envolvimento ocular evidente na fase aguda da doença. A frequência de alterações oftalmológicas durante e após a SSJ/NET justifica a necessidade de observação e tratamento precoce e regular por oftalmologista, em todos os doentes. (31)

Lesões Genito-urinárias

Na mulher, pode observar-se secura e sangramento da mucosa vaginal, prurido, dispareunia e sinequias vulvares e vaginais. Muitas vezes estas não são identificadas, mesmo meses após a resolução do quadro agudo da doença, sendo aconselhável o exame ginecológico precoce. (31)

Frequentemente, são também descritas alterações de adenose vulvovaginal em mulheres que sofreram de SSJ/NET. A adenose vulvovaginal é definida pelo aparecimento de epitélio colunar do colo do útero ou epitélio glandular endometrial na vulva e vagina. (53)

No homem pode observar-se balanite erosiva, erosões extensas dos genitais externos, estenoses uretrais, sinéquias balano-prepuçiais e fimose, sendo aconselhável a observação precoce por Urologista. (31)

Lesões Pulmonares

As sequelas pulmonares crónicas incluem bronquite crónica, bronquiectasias, bronquiolite obliterante e estenoses brônquicas. (31) Pode existir uma diminuição da DLCO

para valores 35-40% abaixo do valor normal, mesmo em doentes que não necessitaram de ventilação mecânica durante a fase aguda. (10)

Outras Complicações

Complicações menos comuns, mas igualmente com repercussões em termos de morbidade, incluem estenoses esofágicas, devido ao envolvimento do epitélio esofágico, que podem conduzir ao aparecimento de disfagia e, mais raramente, de hemorragia digestiva alta, (8) sinequias do septo nasal, e fibrose oral severa resultando em dificuldades mastigatórias e disartria. (31)

11.3. Prevenção das sequelas a longo prazo

A abordagem correcta destas várias complicações exige a participação multidisciplinar de vários profissionais.

Deve ser dada especial atenção à prevenção de complicações oculares com a observação precoce por Oftalmologista de modo a avaliar a extensão do envolvimento ocular e prescrição imediata de terapêutica específica. Os resultados são substancialmente melhores em doentes que receberam terapêutica oftalmológica específica durante a primeira semana de doença. (3) Para prevenção das complicações oculares, são administrados corticosteróides tópicos, gotas lubrificantes a cada 2 horas e as sinequias em desenvolvimento são destruídas. O benefício da utilização de antibióticos tópicos não é claro. (3,31) Recentemente, tem sido descrito o benefício da aplicação de membrana amniótica na superfície conjuntival e corneana o mais precocemente após o início do quadro clínico, verificando-se supressão da inflamação

e promoção da regeneração do epitélio ainda na fase aguda da doença, prevenindo assim algumas complicações cicatriciais tardias. A membrana amniótica exerce acção anti-inflamatória que se manifesta pela rápida eliminação dos PMN, células mononucleares e macrófagos através da activação da apoptose dessas células, e supressão do efeito de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α secretado pelos macrófagos activados. (54–56)

Para prevenção de sequelas da cavidade oral deve ser executada correcta desinfecção oral, remoção das “pseudomembranas” destacadas e desbridamento das aderências, como forma de evitar formação de sinequias. (31)

Para prevenção de sequelas genito-urinárias é necessária observação precoce por Urologista ou Ginecologista. Não existe consenso sobre a forma de prevenção das sequelas vulvovaginais, o objectivo é a preservação da função vaginal através da prevenção da formação de aderências e transformação metaplásica. Assim, as estratégias preventivas incluem a aplicação de pomadas a nível vulvar para dificultar a formação de aderências, a aplicação de glucocorticóides intravaginais e, eventualmente, a supressão menstrual durante a fase aguda da doença para evitar a adenose vulvovaginal. É necessário executar biópsia da área afectada após a resolução da fase aguda da doença como forma de detecção de adenose vulvovaginal que necessita de apertada vigilância colposcópica dado o potencial de malignização. (53) A sonda vesical ajuda a manter a patência da uretra evitando possíveis aderências e estenoses da uretra. (31)

Após resolução do quadro agudo, os doentes devem ser seguidos em consulta de Dermatologia, para avaliação e minoração das sequelas cutâneas, bem como para orientação do doente em relação a futuras terapêuticas. Os doentes com sequelas a longo prazo,

nomeadamente a nível ocular e genito-urinário, devem ser seguidos em consulta de especialidade.

12. PROGNÓSTICO

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%. (57) As taxas de mortalidade nas crianças são inferiores às verificadas nos adultos. (16,58) Estima-se que a SSJ/NET é responsável por cerca de 200 mortes por ano na Comunidade Europeia. (57) A sépsis constitui a principal causa de morte na NET, sendo responsável por mais de 50% dos casos fatais. (8)

Como já referido, o prognóstico, bem como a severidade da doença, é calculado 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. Como apresentado na Tabela 4 quanto mais elevado o valor do score, pior é o prognóstico. Outros sistemas de cálculo de score têm sido propostos, mas o SCORTEN é actualmente o mais consensual e mais utilizado. (3)

Tabela 4 – Severidade da doença de acordo com o SCORTEN. (Adaptado de (7))

SCORTEN	Mortalidade associada (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
>5	90

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 correcta e eliminação do(s) fármacos responsáveis e a instituição atempada de medidas terapêuticas são fundamentais. (1)

A neutropenia associa-se a pior prognóstico em doentes com NET, pois além de haver uma quebra na resposta anti-microbiana, os neutrófilos activados são responsáveis pela expressão de genes que influenciam a reparação da epiderme. Ang e Tay (59) sugerem que a administração de factor estimulador das colónias de granulócitos (G-CSF) em doentes com neutropenia febril no decurso da NET acelera a re-epitelização pelo aumento de neutrófilos, mas também pela mobilização de células estaminais da medula óssea para repovoamento e regeneração da epiderme.

Mais recentemente, 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. (31)

Em conclusão, existem uma série de factores clínicos e laboratoriais habitualmente associados a um pior prognóstico nos doentes com SSJ/NET. Entre os primeiros são de salientar o atingimento de áreas cutâneas extensas, idade acima de 40 anos, presença de comorbilidades múltiplas, incluindo patologia maligna, mas também síndrome metabólica e/ou gota, (60) bem como um mau estado geral prévio, doentes polimedicados e, ainda, um tempo de re-epitelização alargado das zonas afectadas (mais de nove dias). Das provas laboratoriais, a que está mais consistentemente associada a uma maior mortalidade é a neutropenia persistente e a diminuição dos valores de bicarbonato, como já referido. Também associado a uma maior morbidade e mortalidade parece estar o atraso (mais de 48 horas) na transferência destes doentes para uma UCI ou Unidade de Queimados, nos casos que assim o

exigem. (8) 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. (31)

Em termos de morbilidade, mais de 50% dos doentes que sofreram de SSJ/NET sofrem de sequelas a longo prazo, maioritariamente decorrentes do envolvimento das mucosas, sendo crucial a abordagem precoce destas lesões como forma de prevenção e diminuição da morbilidade associada.

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 reacção 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 reflecte, sobretudo, em familiares de primeiro grau. (1)

13. PREVENÇÃO

Em termos de **Prevenção Secundária**, os doentes com antecedentes de SSJ/NET devem evitar o fármaco que causou o primeiro episódio de doença, bem como todos os fármacos susceptíveis de apresentar reactividade cruzada. (31) Para isto é necessário o correcto e cuidado esclarecimento do doente tendo em atenção as dúvidas e preocupações que possa ter sobre a doença, bem como os riscos decorrentes da toma do fármaco causal ou de outro que possa estar associado a reactividade cruzada. (61) Os fármacos mais comuns e susceptíveis de causar fenómenos de reactividade cruzada associados a SSJ/NET são os anticonvulsivantes aromáticos: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital (não há evidência de reactividade cruzada entre os anticonvulsivantes aromáticos e a lamotrigina, embora este aspecto não seja consensual); os antibióticos do grupo das sulfonamidas: sulfametoxazole, sulfadiazina, sulfapiridina, sulfametizole; e os antibióticos do grupo dos β -lactâmicos: cefalosporinas, carbapenemes, penicilinas (este aspecto é controverso). Uma história de SSJ/NET induzida por antibióticos do grupo das sulfonamidas não contraindica a administração de antibióticos de outros grupos, que não contêm o grupo arilamina associado à reacção adversa. Não foi observada reactividade cruzada entre o sulfametoxazole e outros fármacos sulfonamídicos, como diuréticos (hidroclorotiazida), hipoglicemiantes (glibenclamida ou gliburida, tolbutamida e clorpropamida) e 2 antibióticos também do grupo das sulfonamidas (sulfassalazina e sulfisoxazole). (31)

O estudo EuroSCAR alertou para aspectos relacionados com a farmacocinética na indução de SSJ/NET. Na realidade há um aumento do risco de indução destas toxidermias graves quanto maior a dose de alopurinol, nomeadamente para doses superiores a 200mg diários. O alopurinol deve ser iniciado numa dose de 100 mg diários, e aumentado

gradualmente em 100 mg até ser atingido o nível sérico de ácido úrico desejado. Existe um alerta para o facto de o alopurinol ser muitas vezes iniciado em doses inapropriadas. Doses altas de alopurinol estão associadas a aumento de incidência de reacções adversas, provavelmente pela rápida acumulação do seu metabolito oxipurinol, tal como acontece em indivíduos com insuficiência renal, e que justificaria o risco de toxidermias graves cerca de 4,7 vezes superior ao de indivíduos com função renal normal. As indicações estabelecidas para a utilização de alopurinol são: hiperuricemia associada a artrite gotosa crónica, nefropatia úrica, formação recorrente de cálculos de ácido úrico renais, distúrbios enzimáticos do metabolismo das purinas, e para o tratamento da Síndrome de lise tumoral, pelo que o alopurinol não está indicado na maioria dos doentes com hiperuricemia assintomática, sendo prescrito inadequadamente em cerca de 86% dos casos. Os autores do estudo EuroSCAR alertam para a incorrecta prescrição do alopurinol alegando que 48 dos 56 casos de SSJ/NET induzidos pelo alopurinol registados podiam ter sido prevenidos pois não seguiam as guidelines para a prescrição de alopurinol. (5,48) Este aspecto é importante em termos de **Prevenção Primária**. Ainda nesta análise farmacocinética, também a lamotrigina deve ser administrada com titulação de dose, e dada com precaução em associação com o valproato de sódio pois este inibe a clearance da lamotrigina pela competição pela conjugação hepática, aumentando o risco de SSJ/NET. (48) Tem havido um aumento da prescrição de alopurinol, mas também em certa medida de anticonvulsivantes, nomeadamente pela indicação da sua prescrição para o tratamento de dor neuropática, pelo que no futuro é necessário alertar e educar para a prescrição judiciosa de fármacos, tanto em contexto de cuidados primários como em consulta de especialidade, como uma das estratégias preventivas da SSJ/NET.

C. Haddad *et al.* (57) levaram a cabo um estudo em 5 países europeus (Áustria, França, Alemanha, Holanda e Reino Unido) sobre a qualidade da informação presente nos dicionários terapêuticos sobre os riscos dos fármacos provocarem SSJ/NET. Chegaram à

conclusão que a informação está longe de ser completa, com elevada heterogeneidade por fármaco e por país. São necessárias melhorias na informação dada aos prescritores sobre o risco de SSJ/NET, bem como a uniformização da informação a nível mundial. Desta forma será também possível prevenir casos de SSJ/NET. No entanto outros estudos deverão ser executados, nomeadamente sobre a frequência com que os médicos consultam dicionários terapêuticos aquando da prescrição, e em que medida a referência a elevado ou baixo risco de toxidermia influencia os hábitos de prescrição. (57)

14. PERSPECTIVAS FUTURAS

Vários aspectos se afiguram como abordagens futuras da SSJ/NET, em termos de diagnóstico, fisiopatologia, prevenção, terapêutica e prognóstico.

Com base nos estudos imunológicos, que têm sido desenvolvidos para clarificar o mecanismo da SSJ e NET, tem aumentado o interesse na utilização de **marcadores serológicos** para detecção precoce destas doenças. (31) Fujita et al (62) desenvolveram recentemente um teste imunocromatográfico que consegue detectar elevados (níveis >10 ng/mL) de granulisina sérica em apenas 15 minutos. Este teste, se aplicado 2 a 4 dias antes do descolamento epidérmico mucocutâneo, demonstrou uma sensibilidade de 80% e especificidade de 95,8% na detecção de SSJ/NET. Nakajima et al (63) dosearam os níveis serológicos da proteína HMGB1 libertada pelos queratinócitos apoptóticos e necróticos de doentes com SSJ e NET concluindo que os seus valores permanecem elevados mesmo após o início da reacção cutânea, ao contrário dos níveis de granulisina e FasL que declinam rapidamente. Desta forma, os falsos negativos são reduzidos. O doseamento de HMGB1 em combinação com o doseamento de granulisina e FasL poderá constituir uma importante arma para diagnóstico precoce e, conseqüentemente, início também precoce do tratamento de SSJ e NET. (31,63)

Também as α -defensinas 1 e 3 do líquido das vesículas cutâneas, a expressão de Bcl-2 no infiltrado dérmico, a CCL17/TARC e a expressão de glutathione-S-transferase têm sido recentemente identificados como marcadores serológicos para o diagnóstico precoce. (31)

Em termos de prevenção primária, dado a forte associação entre SSJ/NET por alguns fármacos e os alelos HLA, têm sido executados inúmeros estudos no sentido do esclarecimento da utilidade da realização de um **rastreio farmacogenético** antes da

administração do fármaco a indivíduos portadores do HLA que confere maior risco de SSJ/NET para esse fármaco. Actualmente a US FDA recomenda o rastreio farmacogenético do HLA-B*1502 em indivíduos oriundos do Sudeste Asiático antes da administração de carbamazepina como forma de prevenção de SSJ/NET. (48) Para este grupo étnico de elevado risco, o teste tem 100% de sensibilidade e 97% de especificidade. (17) A análise do custo-benefício dos rastreios farmacogenéticos aplicados a populações de alto risco tem demonstrado que o custo em terapêutica, hospitalização e sequelas psicossociais/médicas decorrentes da SSJ/NET é superior ao custo do teste de rastreio, bem como dos fármacos alternativos. Apesar das recomendações, mesmo nos Estados Unidos da América o rastreio não é feito por rotina, nomeadamente pela falta de métodos rápidos para a tipagem HLA, embora os laboratórios cada vez mais desenvolvam métodos mais rápidos de detecção. (48,64) É questionável a utilidade da genotipagem HLA em populações com baixa prevalência do alelo, como acontece para os alelos HLA-B*1502 ou HLA-B*5801 na população portuguesa. Nestas populações o rastreio poderá ser limitado a indivíduos com factores de risco para toxidermias graves, como insuficiência renal crónica, polimedicados, doentes com descendência asiática e particularmente aqueles com história familiar de SSJ/NET. (19) São necessários ensaios em larga escala para esclarecer estes aspectos bem como determinar com segurança outros alelos que se associem a risco aumentado de desenvolvimento de SSJ/NET para fármacos específicos e, portanto, passíveis de detecção pelo rastreio genético.

Outro aspecto a ter em conta, no futuro, é a necessidade de revisão de alguns aspectos do **SCORTEN** nomeadamente a não inclusão das comorbilidades do doente com influência no prognóstico (65) e a igual pontuação (1 ponto) dada à extensão do envolvimento epidérmico e a taquicardia, sendo que a extensão do envolvimento epidérmico é subvalorizada e a taquicardia é sobrevalorizada. Por exemplo, 11% ou 50% da área de superfície corporal

afectada são cotados igualmente com 1 ponto. O SCORTEN subvaloriza a mortalidade em doentes com envolvimento respiratório. (31)

No que concerne à **abordagem terapêutica**, actualmente não existe consenso sobre a melhor estratégia terapêutica para a SSJ/NET nomeadamente no que diz respeito à terapêutica dirigida ou específica (quer seja ela única, ou uma associação de fármacos). Este aspecto deve-se à confluência de múltiplos factores: os resultados dos estudos são conflituosos, a fisiopatologia e padrão de predisposição genética ainda não foram totalmente caracterizadas, pelo que as diferentes modalidades terapêuticas podem ser eficazes consoante o estadió da doença ou consoante o grupo populacional. Por outro lado, e tendo em consideração o exemplo dos estudos feitos com IgIV, várias formulações e dosagens foram administradas e em diferentes estádios do curso da doença, pelo que é difícil standardizar resultados. Urge a necessidade de estudos com grandes amostras de doentes de modo a poderem estabelecer-se resultados com significância estatística. No entanto, tratando-se de uma doença rara, a execução de estudos comparativos constituídos, por exemplo, por doentes de determinado grupo populacional com o mesmo estadió de gravidade de doença, é na realidade difícil, requerendo uma abordagem cooperativa multicêntrica, transversal a várias populações. (46)

Por fim, inúmeros trabalhos promissores têm vindo a ser realizados com o intuito do esclarecimento dos **aspectos fisiopatológicos** da SSJ/NET, e várias estratégias terapêuticas propostas actualmente advêm mesmo do conhecimento do mecanismo fisiopatológico da doença. Contudo, são necessárias mais investigações nesta área nomeadamente para desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, por exemplo dirigidas à granulicina. Estudos adicionais com amostras de doentes mais alargadas são necessários para esclarecer inúmeros aspectos que carecem ainda de conclusões sólidas.

15. CONCLUSÃO

A SSJ e a NET são reacções mucocutâneas raras mas que se associam a morbidade/mortalidade elevada. O reconhecimento destas afecções é importante para uma intervenção precoce e adequado seguimento e tratamento. A abordagem do doente por uma equipa multidisciplinar constituída por profissionais de várias áreas é fulcral para diminuir o risco de complicações a curto e longo prazo responsáveis por morbidade importante, sendo também um dos aspectos importantes para o seguimento futuro do doente.

Actualmente, são necessários mais estudos, constituídos por maior número de doentes, para o esclarecimento do benefício de determinadas modalidades terapêuticas promissoras, nomeadamente a utilização de fármacos anti-TNF- α , IgIV e plasmaferese. Também o esclarecimento da fisiopatologia da SSJ/NET poderá trazer indicações importantes para melhorar o tratamento específico, e o rastreio farmacogenético de indivíduos susceptíveis permitirá a prevenção de alguns casos de doença no futuro.

Uma das estratégias de prevenção primária da SSJ/NET que deve ser reforçada é a prescrição ponderada e racional de fármacos, tanto em contexto de cuidados primários como em consulta de especialidade.

Um agradecimento sincero e especial à minha orientadora Doutora Margarida Gonçalo, Assistente Graduada sénior, Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), pela atenção, empenho, dedicação e disponibilidade. Foi, sem dúvida, um pilar essencial à concretização deste artigo, bem como responsável, pelo meu interesse crescente pela área da Dermatologia.

Agradeço, por último, aos meus pais, irmão e amigos por, ainda que de forma indirecta, terem contribuído para o sucesso deste projecto.

16. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duarte AF, Baudrier T, Mota A, Azevedo F. *Toxidermia à Carbamazepina Apresentação Invulgar*. Acta Med Port. 2010; 23: 267-272.
2. Błaszczyk B, Szpringer M, Czuczwar SJ, Lason W. *Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions*. Pharmacological reports. 2013 Jan;65(2):399–409.
3. Harr T, French LE. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010 Jan;5(1):39.
4. Schwartz R a, McDonough PH, Lee BW. *Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis*. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013 Aug;69(2):173.e1–13.
5. Mockenhaupt M. *The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Expert review of clinical immunology. 2011 Nov;7(6):803–13.
6. Oliveira A, Sanches M, Selores M. *O Espectro Clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica*. Acta Med Port. 2011;995–1002.
7. Castelain F, Humbert P. *Toxic Epidermal Necrolysis*. Current Drug safety. 2012; 7: 332–8.
8. Cabral L, Diogo C, Riobom F, Teles L, Cruzeiro C. *Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) Uma Patologia para as Unidades de Queimados*. Acta Médica Portuguesa. 2004; 17:129-140

9. Kim H-I, Kim S-W, Park G-Y, Kwon E-G, Kim H-H, Jeong J-Y, et al. *Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients*. The Korean Journal of Internal Medicine. 2012 Jun;27(2):203–10.
10. Gerull R, Nelle M, Schaible T. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review*. Critical care medicine. 2011 Jun;39(6):1521–32.
11. Wetter D a, Camilleri MJ. *Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic*. Mayo Clinic proceedings. 2010 Feb;85(2):131–8.
12. Vern-Gross TZ, 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. 2012 Aug 13;00(00):1–8.
13. Papay J, Yuen N, Powell G, Mockenhaupt M, Bogenrieder T. *Spontaneous adverse event reports of Stevens – Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis : detecting associations with medications*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012; 21:289–96.
14. Brinca A, Andrade P, Xavier MM, Gonçalo M, Figueiredo A. *Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica – casuística de 10 anos*. Revista da SPDV 2011;69(3):403-11.
15. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. *Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management*. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012 Jun;66(6):995–1003.

16. Koh MJ-A, Tay Y-K. *An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children*. Current opinion in pediatrics. 2009 Aug;21(4):505–10.
17. Fernando SL, Broadfoot AJ. *Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening*. CMAJ: Canadian Medical Association journal. 2010 Mar 23;182(5):476–80.
18. Cao Z, Zhu Q, Zhang J, Qin S, Shao L, Zhang Y, et al. *HLA-B*58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese*. Pharmacogenomics. 2012; 13(10):1193–201.
19. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro a R, Brites MM, Nunes R, et al. *HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population*. The British Journal of Dermatology. 2013 Sep;169(3):660–5.
20. Chung W-H, Hung S-I. *Recent advances in the genetics and immunology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis*. Journal of dermatological science. 2012 Jun;66(3):190–6.
21. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. *HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity*. Pharmacogenomics. 2012 Aug;13(11):1285–306.
22. Gonçalo M, Bruynzeel DP. *Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions (cp 9)*. Wihelmk-P, Zhai H, Maibach HI (Eds). Dermatotoxicology. 8th Ed. CRC Press. Boca Raton; 2012: 78-92.
23. Chung W-H, Hung S-I. *Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Allergology international. 2010 Dec;59(4):325–32.

24. Tohyama M, Hashimoto K. *Immunological mechanisms of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis*. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012 Aug;12(4):376–82.
25. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, et al. *TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis*. *The Journal of investigative dermatology*. 2013 Feb;133(2):489–98.
26. Schlapbach C, Zawodniak a, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D, et al. *NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions*. *Allergy*. 2011 Nov;66(11):1469–76.
27. Chung W, Hung S, Yang J, Su S, Huang S, Wei C, et al. *Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *Nature Medicine*. 2008;14(12):1343-50.
28. Hashizume H. *Recent progress of elucidating the mechanisms of drug hypersensitivity*. *Asia Pacific allergy*. 2012;2:203–209.
29. Diaz L, Ciurea AM. *Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics*. *Dermatologic Therapy*. 2012;25(4):12–22.
30. Pirmohamed M, Friedmann PS, Molokhia M, Loke YK, Smith C, Phillips E, et al. *Phenotype standardization for immune-mediated drug-induced skin injury*. *Clinical pharmacology and therapeutics*. Nature Publishing Group; 2011 Jun;89(6):896–901.
31. Schwartz R a, McDonough PH, Lee BW. *Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013 Aug;69(2):187.e1–16.

32. Tiwari P, Panik R, Bhattacharya A, Ahirwar D, Chandy A. *Toxic epidermal necrolysis: an update*. Asian Pac J Trop Dis. 2013;3(2):85–92.
33. Hamm RL. *Drug-Hypersensitivity Syndrome: Diagnosis and Treatment*. Journal of the American College of Clinical Wound Specialists. Elsevier; 2011 Dec;3(4):77–81.
34. Barbaud a, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. *A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions*. The British journal of dermatology. 2013 Mar;168(3):555–62.
35. 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*. Clinical pharmacology and therapeutics. 2010 Jul;88(1):60–8.
36. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. *Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN)*. European journal of dermatology : EJD. 2011;21(6):889–94.
37. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. *Skin manifestations of drug allergy*. British journal of clinical pharmacology. 2011 May;71(5):672–83.
38. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Paquet P, Rousseau a F, Delvenne P, Piérard-Franchimont C. *Toxic Epidermal Necrolysis and Graft-versus-Host Reaction: Revisiting a Puzzling Similarity*. ISRN dermatology. 2013 Jan;2013:651590.
39. Treat JR. *Skin signs of severe systemic medication reactions*. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2012 Sep;42(8):193–7.

40. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, et al. *Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist?* Orphanet journal of rare diseases. 2012 Jan;7(1):72.
41. Medscape Reference. *Toxic Epidermal Necrolysis* [document on Internet; Updated: Jun 7, 2013]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/229698-overview>.
42. Lee HY, Dunant a, Sekula P, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al. *The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies.* The British journal of dermatology. 2012 Sep;167(3):555–62.
43. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan SM, Ravindran S, Divakaran MV, Skaria L et al. *Low intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: A prospective comparative open-labelled study of 36 cases.* Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013; 79:506-511.
44. Momin S, Del Rosso JQ. *Review of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.* The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2009;2(2):51–8.
45. Ririe MR, Blaylock RC, Morris SE, Jung JY. *Intravenous immune globulin therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis complicated by hemolysis leading to pigment nephropathy and hemodialysis.* Journal of the American Academy of Dermatology. 2013 Aug;69(2):221–5.

46. Worswick S, Cotliar J. *Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options*. *Dermatologic Therapy*. 2011;24(4):207–18.
47. Mosier MJ, DeChristopher PJ, Gamelli RL. *Use of therapeutic plasma exchange in the burn unit: a review of the literature*. *Journal of burn care & research*. 2013 Sep;34(3):289–98.
48. Fernando SL. *The management of toxic epidermal necrolysis*. *The Australasian journal of dermatology*. 2012 Aug;53(3):165–71.
49. Woo T, Saito H, Yamakawa Y, Komatsu S, Onuma S, Okudela K, et al. *Severe Obliterative Bronchitis Associated with Stevens-Johnson Syndrome*. *Internal Medicine*. 2011;50(22):2823–7.
50. Hung C-C, Liu W-C, Kuo M-C, Lee C-H, Hwang S-J, Chen H-C. *Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. *American journal of nephrology*. 2009 Jan;29(6):633–8.
51. Struck MF, Illert T, Schmidt T, Reichelt B, Steen M. *Secondary abdominal compartment syndrome in patients with toxic epidermal necrolysis*. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2012 Jun;38(4):562–7.
52. Huang L-Y, Lin C-M, Chiou C-C, Lin W-S, Cheng S-M. *Rhabdomyolysis as a potential complication of carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis*. *Clinical biochemistry*. 2012 Nov;45(16-17):1531–2.
53. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. *Prevention of Vulvovaginal Sequelae in Stevens-Johnson*. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2011;4(2):81–5.

54. Tseng SCG. *Acute Management of Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis to Minimize Ocular Sequels*. Am J Ophthalmol. 2009;147(6):949–51.
55. Hsu M, Jayaram A, Verner R, Lin A, Bouchard C. *Indications and outcomes of amniotic membrane transplantation in the management of acute stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study*. Cornea. 2012 Dec;31(12):1394–402.
56. Ciralsky JB, Sippel KC. *Prompt versus delayed amniotic membrane application in a patient with acute Stevens-Johnson syndrome*. Clinical ophthalmology. 2013 Jan;7:1031–4.
57. Haddad C, Sidoroff A, Kardaun SH, Mockenhaupt M, Creamer D, Dunant A, et al. *Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Are Drug Dictionaries Correctly Informing Physicians Regarding the Risk?* Drug Safety. 2013 Jun 7;36(8):681–6.
58. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. *Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children*. Pediatrics. 2011 Oct;128(4):723–8.
59. 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. 2011; 50:1570–8.
60. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. *Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit*. Journal of the American Academy of Dermatology. American Academy of Dermatology. 2012 Oct;67(4):630–5.

61. Butt TF, Cox AR, Oyebode JR, Ferner RE. *Internet Accounts of Serious Adverse Drug Reactions*. Drug Safety. 2012 Dec 13;35(12):1159–70.
62. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, et al. *Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. J Am Acad Dermatol 2011;65:65-8.
63. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, et al. *High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. Arch Dermatol 2011;147:1110-2.
64. Uchiyama K, Kubota F, Ariyoshi N, Matsumoto J, Ishii I, Kitada M. *Development of a simple method for detection of HLA-A*31:01 allele*. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2013 Feb; 12: 1-26.
65. Von Wild T, Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, Mailänder P, Siemers F. *Are Multimorbidities Underestimated in Scoring Systems of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Like in SCORTEN? Eplasty*. 2012 Jan;12:321-31.



FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

2013