

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON RELACIONADA AO USO DE DIPIRONA

STEVENS - JOHNSON SYNDROME RELATED TO DIPYRONE USE

JOSÉ ALCIDES ALMEIDA DE **ARRUDA**¹, JÚLIO LEÓ PIRES BENTO **RADNAI**¹, LENI VERÔNICA DE OLIVEIRA **SILVA**¹, IVA FERREIRA DE SOUZA **NETA**¹, PÂMELLA RECCO **ALVARES**², LUCIANO BARRETO **SILVA**³, GERHILDE CALLOU **SAMPAIO**⁴, ANA PAULA VERAS **SOBRAL**⁵, MARCIA MARIA FONSECA DA **SILVEIRA**^{6*}

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco; 2. Cirurgiã-Dentista, Mestre em Endodontia e Dentística. Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco; 3. Cirurgião-Dentista, Mestre em Endodontia e Dentística. Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco; 4. Cirurgiã-Dentista, Docente do Curso de Graduação da disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco; 5. Cirurgiã-Dentista, Docente do Curso de Graduação da disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco e da Faculdade Integrada de Pernambuco; 6. Cirurgiã-Dentista, Docente do Curso de Graduação da disciplina de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco.

* Avenida General Nilton Cavalcanti, 1650, Tabatinga, Camaragibe, Pernambuco, Brasil. CEP: 54759-000. marcia.m.f.s@hotmail.com

Recebido em 28/12/2015. Aceito para publicação em 01/02/2016

RESUMO

A síndrome de Stevens-Johnson é uma dermatose mucocutânea, pouco frequente, que apresenta etiologia desconhecida, sendo provavelmente desencadeada por uma desordem imunológica, mediada pela ação de imunoglobulinas específicas para drogas. Vários fármacos podem ser considerados fatores desencadeantes da doença. Clinicamente, apresenta-se por lesões vesículo-bolhosas e crostas hemorrágicas em pele e mucosas. O objetivo desse trabalho é relatar um caso clínico de um paciente diagnosticado com a síndrome, que teve severo comprometimento de mucosas bucal, ocular, genital, anal, e de pele. É importante o conhecimento dessa doença pelo cirurgião-dentista, dos aspectos clínico-estomatológicos, uma vez que, na maioria dos casos, a mucosa bucal é comprometida; bem como o conhecimento dos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Stevens-Johnson, analgésico, tratamento.

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome is a mucocutaneous dermatosis, infrequent, which is of unknown etiology, probably being triggered by an immune disorder mediated through the action of specific immunoglobulins to drugs. Several drugs can be considered triggers of the disease. Clinically, it is presented by vesicle-bullous lesions and hemorrhagic crusts on the skin and mucous membranes. The aim of this study is to report a case of a patient diagnosed with the syndrome who had severe impairment of the oral mucosal, ocular, genital, anal, and skin. The importance of knowledge of this disease by the dentist, clinical oral and maxillofacial aspects, since, in most cases, the oral mucosa is compromised; as well as knowledge of drugs.

KEYWORDS: Stevens-Johnson syndrome, analgesic, treatment.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é caracterizada por alterações e reações mucocutâneas que podem ser potencialmente letais^{1,2}. O diagnóstico é essencialmente clínico, devendo ser estabelecido o diagnóstico diferencial de outras doenças vesículo-bolhosas. Clinicamente, podem exibir pápulas ou vesículas em região bucal e mucosa ocular, que geralmente são afetadas em associação com as lesões de pele, bem como, genitália e mucosa anal³.

Apresenta etiologia desconhecida, é pouco frequente, sendo provavelmente oriunda de uma desordem imunológica⁴ mediada pela ação de anticorpos IgG ou IgM específicos para drogas⁵. Essa condição mucocutânea bolhosa e ulcerativa pode ser considerada como uma reação de hipersensibilidade tardia relacionada a múltiplas quantidades de agentes e a quadros infecciosos, como pulmonares⁶, precedentes por vírus, bactérias, fungos, neoplasias malignas e vacinas^{1,2}.

São relatados mais de 150 fármacos associados à SSJ^{1,2}, sendo as principais drogas, segundo os estudos de Mockenhaupt *et al.* (2008)⁷: alopurinol, sulfonamidas, lamotrigina, carbamazepina, nevirapina e piroxicam⁷. Analgésicos são responsáveis por dois terços dos casos dessa síndrome, bem como os antiinflamatórios esteroidais e os não esteroidais⁸.

As primeiras manifestações podem ocorrer de 4 a 28 dias após a exposição à droga podendo ser identificadas em 30% dos pacientes com a SSJ⁹. A incidência é estimada em 1,2-6 casos/milhão de habitantes e sua predominância é pelo sexo masculino^{10,11}.

Esse trabalho se propõe a apresentar um relato de caso clínico de um paciente portador da SSJ com severo

comprometimento em mucosas bucal, ocular, genital e anal, e com grande comprometimento em pele.

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 39 anos de idade, encaminhado ao serviço de urgência de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial do Hospital da Restauração de Pernambuco, Brasil. Apresentava como queixa principal dor e ardência bucal. Ao exame clínico verificaram-se lesões e crostas hemorrágicas evidentes em toda face acometendo o vermelhão dos lábios, mucosas bucal, ocular (Figuras 1 e 2), genital (Figura 4) e anal; bem como, membros superiores (Figura 3) e inferiores. Relatou ingestão de Dipirona sódica há 10 dias, referindo que após a utilização da medicação houve o aparecimento de placas eritematosas e bolhas que ulceraram com crostas. O diagnóstico estabelecido foi de síndrome de Stevens-Johnson e optou-se por interná-lo no Centro de Tratamento e Terapia Intensiva a fim de prevenir infecções secundárias, permanecendo por 90 dias. A equipe de saúde realizou a interrupção do analgésico, que foi considerado o provável causador da enfermidade. A terapia de escolha foi: Dexametasona, propionato de clobetasol, elixir de Decadron, fluoreto de sódio a 0,05%, clorexidina sem álcool, sulfadiazina de prata e xilocaína spray. Atualmente, o paciente apresenta cegueira do olho direito.



Figura 1. Crostas hemorrágicas em lábios e hemangioma em olho direito e conjuntivite no esquerdo.



Figura 2. Crostas evidentes em lábio.



Figura 3. Disseminação em tronco com diversas bolhas/crostas.

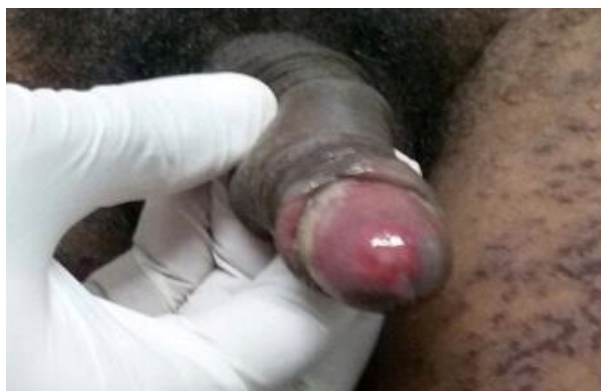


Figura 4. Ulcerações na genitália- envolvimento da glândula do pênis.

3. DISCUSSÃO

A SSJ tem sua ocorrência rara e independe de idade e gênero, com mortalidade em 5% dos casos^{2,12}. O pico de ocorrência, segundo Neville *et al*, usualmente é em pacientes jovens¹³, corroborando com o caso em questão, pois o paciente tinha 39 anos de idade.

Embora pouco se compreenda sobre os mecanismos celulares e moleculares desencadeantes dessa toxidermia, sabe-se que são mediadas por linfócitos T citotóxicos e CD8+ específicos para determinados antígenos dos fármacos. A ativação do receptor membranar Fas, presente na membrana celular dos queratinócitos, pelo seu ligante FasL induz a apoptose dos queratinócitos através da ativação de enzimas específicas, denominadas caspases^{10,14}.

Roujeau *et al* (1995)² consideram que 50-80% dos casos de SSJ, estão relacionados com fármacos, sendo os betalactâmicos, anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), as sulfonamidas, e o alopurinol os mais frequentes. Mesmo a literatura relatando que muitos fármacos de uso prevalente estiveram pouquíssimos associados com essa enfermidade; os analgésicos, salicilatos e derivados pirazolônicos, têm mostrado resultados contraditórios, como o caso do paciente em questão que fazia uso de dipirona sódica.

Clinicamente, essa enfermidade apresenta distribuição de lesões vesículo-bolhosas e erosões em pele e mucosas (oral, ocular e genital) em 95% dos pacientes¹⁵, podendo comprometer o tubo digestivo, a traqueia, os brônquios e o trato urinário¹. A epiderme é facilmente destacada e a região perilesional apresenta o sinal de Nikolsky positivo¹⁶. As lesões incluem erosões e crostas dolorosas, condizente com o caso clínico, pois o paciente diagnosticado com SSJ teve lesões e crostas hemorrágicas evidentes em vermelhão do lábio, face, tronco, membros e genitália e corroborando com o trabalho de Lebargy *et al* (1997)¹⁶ e Revuz *et al* (1987)¹⁷, que afirmam que em 90% dos casos da síndrome a mucosa oral, ocular e genital são atingidas.

O diagnóstico diferencial deve ser estabelecido, uma vez que algumas doenças, tais como: líquen plano, pustulose exantemática aguda generalizada, síndrome da pele escaldada estafilocócica, pênfigo paraneoplásico, pênfigo vulgar, doença de enxerto versus hospedeiro aguda e dermatose linear IgA, apresentam características semelhantes a síndrome¹⁵.

Além da suspensão do medicamento que provavelmente desencadeou a síndrome, o tratamento dos pacientes assemelha-se ao de um queimado, seguindo o protocolo de cuidado rigoroso da pele, manejo dos fluidos, suporte nutricional e prevenção das infecções secundárias. O uso de antiinflamatório esteroide sistêmico ainda é controverso, pois, alguns autores consideram-no arriscado, por comprometer a cicatrização e contribuir para um estado de imunossupressão^{18,19,20,21,22,23}.

4. CONCLUSÃO

Reações cutâneas desencadeadas por drogas são frequentes e podem ser um desafio na distinção de outras lesões vesículo-bolhosas. O conhecimento da síndrome de Stevens-Johnson pelo cirurgião-dentista é de fundamental importância, pelo diagnóstico precoce e pelas manifestações bucais iniciais. A conscientização quanto ao risco da utilização indiscriminada de fármacos deve ser disseminada, a fim de reduzir a ocorrência dessa doença.

REFERÊNCIAS

- [01] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331:1272-85.
- [02] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995; 333(24):1600-07.
- [03] Lamoreux RM, Sternbach MR, Hsu TW. Erythema multiforme. *Am Fam Physician*. 2006; 74(11):1883-88.
- [04] Vanfleteren I, Van Gysel D, De Brandt C. Stevens-Johnson Syndrome: a diagnostic challenge in the absence of skin lesions. *Pediatr Dermatol*. 2003; 20(1):32-4.
- [05] Peter A Ward. Imunopatologia. In: Rubin E. Patologia: Bases Clinicopatológicas da medicina. 4ª ed. [SL] Guanabara Koogan. 2006; 123-68.
- [06] Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chatelin V, Coste A, Wolkenstein P, Chosidow O, Papon JF. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic epidermal Necrolysis: Ear, Nose, and Throat Description at Acute stage and After Remission. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(3):302-7.
- [07] Mockenhaupt M, Dunand A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs: the EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(1):35-44.
- [08] Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and preventions. *Drug Saf*. 1995; 13(1):56-8.
- [09] Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88(1):60-68.
- [10] French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. Mar. 2006; 55(1):9-16.
- [11] Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1):33-40.
- [12] Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf*. 2007; 30(11):1011-30.

- [13] Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquor JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 4^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015: 723-6.
- [14] Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmunity Reviews. 2008; 7(8):598–605.
- [15] Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarim DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2007; 56(2):181-200.
- [16] Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. Intensive Care Med. 1997; 23:1237-44.
- [17] Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical finding sand prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol. 1987; 123:1160-65.
- [18] Liang-Federman GS, Kerdel FA. Life threatening dermatoses. In: Callen JP, (edited). Current Practice of Dermatology. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995; 18:139.
- [19] Stern RS. Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol. 2000; 136(3):410-411.
- [20] Breathnach SM. Adverse cutaneous reactions to drugs. Clin Med. 2002; 2(1):15-19.
- [21] Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J. 2002; 8(1):5
- [22] Crosi A, González SB, Carrizo FE. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev. Med. Uruguay. 2004; 20(3):172-7.
- [23] M. Lissia, P. Mulas, A. Bulla, C. Rubino. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns. 2009; 36:152-63.