

# Síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de antimicrobiano

*Stevens-Johnson syndrome associated with antimicrobial agent*

Paulo Germano Carvalho Bezerra FALCÃO<sup>1</sup>  
 Thiago de Santana SANTOS<sup>2</sup>  
 Rafael Linard AVELAR<sup>1</sup>  
 Antonio Azoubel ANTUNES<sup>3</sup>  
 Ivo Cavalcanti PITA NETO<sup>1</sup>  
 Edwaldo DOURADO<sup>4</sup>

## RESUMO

Dentre as reações medicamentosas graves, figuram como grandes representantes as doenças mucocutâneas imunologicamente mediadas. A síndrome de Stevens-Johnson, ou eritema multiforme maior, aparece como um distúrbio sistêmico com envolvimento de pele e membranas mucosas relacionado a diversos fatores, tais como infecções virais ou bacterianas e, principalmente, a administração de medicamentos, em geral analgésicos e antibióticos. O objetivo deste artigo é relatar o aparecimento de lesões vesículo-bolhosas ulcerativas em regiões de lábios, gengiva, língua e mucosa genital em um paciente de 26 anos, leucoderma, gênero masculino, em tratamento de infecção respiratória com sulfametoxazol-trimetropima, diagnosticado como síndrome de Stevens-Johnson. SSJ1 558187121279.

**Termos de indexação:** síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; doenças auto-imunes.

## ABSTRACT

*Among the severe reactions to medications, immune-mediated Mucocutaneous Disorders are widely represented. Steven-Johnson's syndrome, or great multiform erythema, appears as a systemic disturbance, involving the skin and mucous membranes, and is related to several factors, such as, viral or bacterial infections and particularly the administration of medicines, in general painkillers and antibiotics. The objective of this article is report the onset of ulcerative vesicle-blister lesions in the regions of the lips, gums, tongue and genital mucosa membrane in a 26 year-old patient, a leukoderm man, being treated with sulfamethoxazole trimethoprim for a respiratory infection, after being diagnosed as having the Steven-Johnson syndrome. SSJ1 558187121279.*

**Indexing terms:** Steven-Johnson syndrome; multiform erythema; autoimmune disease.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson é caracterizada por reações mucocutâneas potencialmente fatais que resultam de hipersensibilidade a fatores precipitantes variados, como infecções por vírus, fungos, bactérias, enfermidades do tecido conjuntivo, neoplasias malignas, vacinas e múltiplos medicamentos<sup>1-3</sup>. A mucosa oral, lábios e conjuntiva são as principais regiões acometidas. A síndrome de Stevens Johnson não apresenta etiologia conhecida, porém, provavelmente é oriunda de uma desordem imunológica, com o envolvimento de vasos superficiais, que resulta em um processo patológico<sup>4</sup>.

Foram relatados mais de cem medicamentos causadores desta enfermidade. As sulfonamidas, a associação trimetropima-sulfametoxazol, hidantoínas, carbamazepinas, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, clormezanona, alopurinol e aminopenicilinas foram responsáveis por cerca de dois terços dos casos de síndrome de Stevens Johnson atribuídos a fármacos em estudos de diferentes países<sup>1,2</sup>.

Esta síndrome é caracterizada como um processo eruptivo bolhoso agudo, em que a ruptura das bolhas resulta na formação de pseudomembrana nos lábios edemaciados, seguidos por incrustações e fissuras sangrantes<sup>5</sup>. Vesículas intactas são raramente visualizadas, pois rapidamente se rompem, formando ulcerações e tornando a abertura de boca e alimentação extremamente dolorosas<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> Universidade de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de Pernambuco, Hospital Universitário Oswaldo Cruz. R. Arnobio Marques, 310, Santo Amaro, 50100-130, Recife, PE, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: TS SANTOS (thiago\_ctbmf@terra.com.br).

<sup>3</sup> Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia. Recife, PE, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia. Camaragibe, PE, Brasil.

O quadro ocular é caracterizado por uma conjuntivite purulenta bilateral, membranosa ou pseudomembranosa<sup>7</sup>, com adesão das pálpebras<sup>4</sup>, sendo frequentemente observados nos estágios crônicos da doença o simbléfaro, oclusão adesiva da ponta lacrimal e opacificação corneal<sup>8</sup>. O envolvimento genital causa dor, que pode vir acompanhada de eritema, erosões e edema<sup>9</sup>.

Lesões evidentes na pele são consideradas parte dos critérios de diagnóstico, mas podem estar ausentes. Típicas lesões em alvo, ou mesmo atípicas, podem aparecer associadas a bolhas eritematosas ou máculas purpúreas que se rompem e produzem extensas áreas desnudas, podendo gerar dor<sup>4</sup>. No início as lesões têm uma distribuição simétrica na face e porção superior do tronco, que são as áreas mais gravemente afetadas<sup>10</sup>.

Outras manifestações não-específicas que podem ocorrer são: necrose da pele, máculas eritematosas violáceas, erosões, edema facial, tumefação da língua, dor, febre alta, adenomegalias, artrites ou dores articulares, respiração superficial, hipotensão. Dados laboratoriais, tais como eosinofilia maior que 1.000/mm<sup>3</sup>, linfocitose com linfócitos atípicos e alterações da função hepática podem ser observados na síndrome<sup>1</sup>.

O uso de corticosteróides no tratamento deste tipo de patologia é controverso, pois promoveria imunossupressão, facilitando a disseminação de um eventual processo infeccioso. No entanto, estudos *in vitro* demonstraram resultados positivos, embora não haja ainda comprovação clínica<sup>10</sup>. Alguns estudos demonstraram a eficácia da utilização de imunoglobulinas endovenosas por um curto período de tempo, durante os episódios de febre, porém sem resultado estatisticamente significativo<sup>4,11</sup>.

O tratamento da síndrome de Stevens-Johnson é usualmente de suporte e sintomático: devem ser realizados cuidados meticulosos com a pele e membrana mucosa, semelhantes aos de um paciente queimado, além de avaliação oftalmológica diária e acompanhamento por longo prazo. Além disso, deve-se realizar a suspensão ou substituição do uso de medicamentos que foram relacionados ao aparecimento de lesões cutâneas<sup>4,10</sup>.

Este trabalho tem por objetivo relatar o caso de um paciente portador de síndrome de Stevens-Johnson, discutindo os agentes desencadeadores de sua etiologia e características gerais da patologia supracitada.

## CASO CLÍNICO

Paciente do gênero masculino, leucoderma, 26 anos de idade, agricultor, natural de Surubim, Pernambuco, compareceu ao Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade

de Pernambuco com queixa de dor intensa em lábios superior e inferior, bordo lateral de língua, mucosa oral e região de glândula peniana, devido ao aparecimento de ferimentos nestas regiões (Figura 1). O paciente foi avaliado pela clínica médica. Relatou uso de sulfametoxazol-trimetropima nas últimas 72 horas, para tratamento de infecção do trato respiratório. Referiu que após utilização da medicação houve o aparecimento de placas eritematosas e bolhas que ulceraram e tornaram-se crostosas. Ao exame físico, o paciente encontrava-se em hipertermia, além de apresentar linfadenopatia com linfonodos firmes e palpáveis em região cervical bilateral. Alterações oculares não foram observadas.

Foi realizada a biópsia incisiva em lábio inferior e gengiva na região de incisivos centrais superiores. O diagnóstico histopatológico obtido foi de processo inflamatório crônico inespecífico, uma vez que as lesões encontravam-se na fase de crosta e necrose. A associação do exame clínico e histopatológico foi compatível com o diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson. Em conjunto com a especialidade da clínica médica, realizou-se a interrupção da utilização do medicamento anteriormente citado, que foi considerado o provável causador da enfermidade. Foi tratado com corticosteroide (metilprednisolona) por 22 dias, além de clindamicina para profilaxia de infecções secundárias, havendo completa remissão do quadro. Atualmente, encontra-se em acompanhamento pela clínica médica e pela equipe de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco, sem episódios de recorrência do quadro.



**Figura 1.** Figura 1. A) Lesão crostosa em lábios; B) Lesões eritematosas e ulceradas na cavidade bucal; C) Lesão ulcerada na glândula do pênis.

## DISCUSSÃO

---

A ocorrência da síndrome de Stevens-Johnson é extremamente rara, e pode ocorrer em todos os gêneros e raças. Roujeau & Stern<sup>1</sup> relataram a ocorrência de 1,2 – 6 casos por milhão de pessoas/ano; Wolkenstein & Revuz<sup>12</sup> relataram 0,4 – 1,2 casos por milhão de pessoas/ano. O pico de recorrência, segundo Vanfleteren et al.<sup>4</sup>, é durante a segunda década de vida, condizente com o caso relatado.

Não foram observadas alterações oculares que, segundo Stozono et al.<sup>13</sup>, ocorrem em mais de 50% dos indivíduos acometidos pela síndrome. Ainda não se observou lesões na pele ao longo do corpo do paciente, o que também discorda de Vanfleteren et al.<sup>4</sup>, que relataram serem comuns as lesões dermatológicas em pacientes portadores da síndrome de Stevens-Johnson.

No caso reportado, pôde-se observar o envolvimento da glândula do pênis, corroborando o trabalho de Weston<sup>9</sup>.

Segundo Morici et al.<sup>14</sup> e Hernandez-Salazar et al.<sup>15</sup>, a utilização da associação de sulfametoxazol-trimetropima é responsável por 66,6% das internações hospitalares e por reações cutâneas adversas a drogas, conforme o caso aqui descrito.

Todos os trabalhos consultados relataram que a eliminação do agente causador deve ser realizada o mais breve possível<sup>1-15</sup>. A utilização de corticosteróides tem sido relatada como terapêutica usual em diversos casos; no entanto, alguns autores consideram-na perigosa pela promoção de imunossupressão<sup>10</sup>. No referido paciente, optou-se pelo uso de metilprednisolona, como recomendado por Roujeau et al.<sup>2</sup> e Czubkowska et al.<sup>11</sup>,

em associação com clindamicina endovenosa para profilaxia de infecção secundária, pois a sepse tem sido relatada como a principal causa de óbito neste tipo de patologia.

## CONCLUSÃO

---

Embora a síndrome de Stevens-Johnson seja um fenômeno patológico de ocorrência rara, apresenta implicações sérias que podem colocar em risco a vida do paciente. É importante que o cirurgião-dentista esteja atento às manifestações iniciais deste tipo de patologia, de modo a realizar o diagnóstico precoce e, juntamente com a equipe médica, poder solicitar a troca ou interrupção do uso da medicação promotora da patologia, diminuindo, desta forma, a probabilidade de evolução para um quadro mais grave, ou até mesmo óbito.

## Colaboradores

---

P.G.C.B. FALCÃO, T.S. SANTOS e R.L. AVELAR trabalharam na concepção e delineamento do trabalho. P.G.C.B. FALCÃO, T.S. SANTOS, R.L. AVELAR, A. A. ANTUNES e I.C. PITA NETO trabalharam no levantamento bibliográfico do tema abordado. P.G.C.B. FALCÃO, T.S. SANTOS e E. DOURADO realizaram a interpretação e redação do trabalho. A revisão crítica do artigo teve participação de todos os colaboradores.

## REFERÊNCIAS

---

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331(19): 1272-85.
- 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): 1600-7.
- Cockey GH, Amann ST, Reents SB, Lyncteh JW Jr. Stevens Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. *Am J Clin Oncol.* 1996; 19(1): 32-4.
- Vanfleteren I, Gysel DV, De Brandt C. Stevens-Johnson Syndrome: a diagnostic challenge in the absence of skin lesions. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20(1): 52-6.
- Dahl MV. Reactive erythemas. In: Orkin M, Maibach HI, Dahl MV. *Dermatology.* Norwalk (CT): Appleton & Lange; 1990. p. 422-36.
- Nethercott JR, Choi BCK. Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)--chart review of 123 hospitalized patients. *Dermatologica.* 1985; 171(6): 383-96.
- Stewart MG, Duncan NO, Franklin DJ, Friedman EM, Sulek M. Head and neck manifestations of erythema multiforme in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 111(3): 236-42.
- Puangsrucharern V, Tseng SCG. Cytologic evidence of corneal diseases with limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 1995; 102(10): 1476-85.
- Weston WW. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Harper J, Oranje AP, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology.* Hong Kong: Blackwell Scientific; 2000.

10. 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.
11. Czubkowska I, Barszczak H, Kozniewska D, Wasanick G. Erythema multiforme in children versus Stevens-Johnson syndrome. *Wiad Lek*. 2000; 53(1-2): 43-8.
12. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 1995; 13(1): 56-8.
13. Sotozono C, Ang PKL, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, et al. HLA class I and II gene polymorphisms in Stevens-Johnson syndrome with ocular complications in Japanese. *Ophthalmology*. 2007; 20(10): 1-9.
14. Morici MV, Galen WK, Shetty AK, Lebouef RP, Gouri TP, Cowan GS, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. *J Rheumatol*. 2000; 27(10): 2494-7.
15. Hernandez-Salazar A, Rosales PS, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006; 37(7): 899-902.

Recebido em: 5/7/2007

Versão final reapresentada em: 22/9/2007

Aprovado em: 17/12/2007