

**Necrólise epidérmica tóxica desencadeada pelo uso de ibuprofeno em paciente com  
artrite reumatoide - relato de caso**

**Toxic epidemic necrolysis unleashed by the use of ibuprophen in a patient with  
rheumatoid art - case report**

**Uso de ibuprofeno en el cabello desarrollado por necrosis epidérmica tóxica en un  
paciente con artritis reumatoide - reporte de caso**

Recebido: 08/12/2020 | Revisado: 13/12/2020 | Aceito: 19/12/2020 | Publicado: 19/12/2020

**Janara Caroline Bertoli Yoshii**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8030-4490>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [janara.yoshii@gmail.com](mailto:janara.yoshii@gmail.com)

**Fellipe Roncholeta Dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2042-9184>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [fellipe\\_usa@hotmail.com](mailto:fellipe_usa@hotmail.com)

**Iága Souza Mendes De Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4558-9969>

Rede de Assistência à Saúde Metropolitana, Brasil

E-mail: [iagasmdcarvalho@gmail.com](mailto:iagasmdcarvalho@gmail.com)

**Estevão Araújo Epifânio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6285-7884>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [estevaoepifanio@hotmail.com](mailto:estevaoepifanio@hotmail.com)

**Marina Candido Da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2831-6408>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [marinaacandidoo@gmail.com](mailto:marinaacandidoo@gmail.com)

**Felipe Marsili Palanca**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7492-7376>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [Felipe\\_palanca@hotmail.com](mailto:Felipe_palanca@hotmail.com)

**Jordana Belgamasco Cavalcanti da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3592-6191>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [jordanabelga@gmail.com](mailto:jordanabelga@gmail.com)

**Gabriela Zanuzzo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1845-3230>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [ga.zanuzzo@gmail.com](mailto:ga.zanuzzo@gmail.com)

**Giordana Doreto Schiave**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8409-5438>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [giordanadoreto@gmail.com](mailto:giordanadoreto@gmail.com)

**Eduarda Gressler Della Giustina**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3743-9837>

Centro Universitário Ingá, Brasil

E-mail: [dudagressler@gmail.com](mailto:dudagressler@gmail.com)

**Resumo**

A necrólise epidérmica tóxica (NET) é caracterizada por uma erupção mucocutânea generalizada com bolhas extensas e áreas de necrose epidérmica, assemelhando-se com o aspecto de um grande queimado. O acometimento da superfície corporal é maior que 30% na NET. Além disso, é uma afecção rara com incidência anual de 0,4 a 1,45 por milhão. Os medicamentos são os principais agentes etiológicos de SSJ e de NET, sendo responsáveis por 80% a 95% dos casos. O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroidais (AINES) amplamente usado em nosso país e é uma opção terapêutica para artrite reumatoide. As complicações mais frequentes da NET são as oculares, sepse, ceratoconjuntivite, hiper e hipopigmentação da pele. O tratamento dessa afecção envolve a suspensão imediata do medicamento suspeito, cuidados gerais e medidas de suporte, uma vez que não existe um tratamento específico. O presente trabalho trata-se de um relato de caso, de abordagem qualitativa e com fins descritivos. Com o objetivo de explicar o caso de uma paciente que fazia uso esporádico de ibuprofeno devido ao quadro recém diagnosticado de artrite reumatoide e desencadeou um episódio de NET, realizados tratamentos adequados com desfecho favorável. Concluímos que devido a NET ser uma grave doença com alta

morbimortalidade, esta deve ser rapidamente diagnosticada, tratada adequadamente e com intensa vigilância.

**Palavras-chave:** Anti-Inflamatórios não Esteroides; Necrólise epidérmica tóxica; Reação a drogas; Síndrome de Stevens-Johnson.

### **Abstract**

Toxic epidermal necrolysis (NET) is characterized by a generalized mucocutaneous eruption with extensive blisters and areas of epidermal necrosis, resembling the appearance of a large burn. Body surface involvement is greater than 30% in NET. In addition, it is a rare condition with an annual incidence of 0.4 to 1.45 per million. Drugs are the main etiological agents of SSJ and NET, being responsible for 80% to 95% of cases. Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) widely used in our country and is a therapeutic option for rheumatoid arthritis. The most frequent complications of NET are eyepieces, sepsis, keratoconjunctivitis, hyper and hypopigmentation of the skin. The treatment of this condition involves immediate suspension of the suspected drug, general care and support measures, since there is no specific treatment. The present work is a case report, with a qualitative approach and with descriptive purposes. In order to explain the case of a patient who used sporadic ibuprofen due to the newly diagnosed rheumatoid arthritis and triggered an episode of NET, appropriate treatments were performed with a favorable outcome. We conclude that because NET is a serious disease with high morbidity and mortality, it must be quickly diagnosed, treated appropriately and with intense surveillance.

**Keywords:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Toxic epidermal necrolysis; Drug reaction; Stevens-Johnson syndrome.

### **Resumen**

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) se caracteriza por una erupción mucocutánea generalizada con ampollas extensas y áreas de necrosis epidérmica, que se asemeja a la apariencia de una quemadura grande. La afectación de la superficie corporal es superior al 30% en los NET. Además, es una enfermedad poco común con una incidencia anual de 0,4 a 1,45 por millón. Los medicamentos son los principales agentes etiológicos de SSJ y NET, siendo responsables del 80% al 95% de los casos. El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy utilizado en nuestro país y es una opción terapéutica para la artritis reumatoide. Las complicaciones más frecuentes de los NET son oculares, sepsis, queratoconjuntivitis, hiper e hipopigmentación de la piel. El tratamiento de

esta patología implica la suspensión inmediata del fármaco sospechoso, cuidados generales y medidas de apoyo, ya que no existe un tratamiento específico. El presente trabajo es un relato de caso, con un enfoque cualitativo y con fines descriptivos. Para explicar el caso de un paciente que usaba ibuprofeno esporádico por artritis reumatoide recién diagnosticada y desencadenaba un episodio de NET, se realizaron tratamientos adecuados con resultado favorable. Concluimos que debido a que el NET es una enfermedad grave con alta morbimortalidad, debe ser rápidamente diagnosticada, tratada adecuadamente y con intensa vigilancia.

**Palabras clave:** Antiinflamatorios no esteroideos; Necrosis epidérmica tóxica; Reacción a las drogas; Síndrome de Stevens-Johnson.

## 1. Introdução

Necrólise epidérmica tóxica (NET) ou síndrome de Lyell, é uma patologia descrita em 1956 por Lyell. Esta afecção é caracterizada por uma erupção mucocutânea generalizada com bolhas extensas e áreas de necrose epidérmica, assemelhando-se com o aspecto de um grande queimado. A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), descrita em 1922, faz parte do mesmo espectro da doença, porém com menor acometimento de superfície (Sampaio & Rivitti, 2018; Woolum, Bailey, Baum & Metts, 2019).

Quando o descolamento da epiderme for de até 10% da superfície corporal é classificado como SSJ. Na NET o acometimento é maior que 30%. Enquanto nos casos que envolvem entre 10% e 30% são denominados como formas de transição. (Azulay & Azulay, 2017; Sampaio & Rivitti, 2018; Zhang, Nygaard, Endorf & Hylwa, 2019).

A incidência de NET é rara, ocorre anualmente de 0,4 a 1,45 por milhão. (Zhang *et al.*, 2019). De acordo com Santos *et al.* (2019) parece ser mais frequente entre mulheres, idosos, e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Além disso, apresenta alta mortalidade, que varia de 30 a 50%.

Os medicamentos são os principais agentes etiológicos de SSJ e de NET, sendo responsáveis por 80% a 95% dos casos de NET. (Sampaio & Rivitti, 2018; Souza, Correia, Magrani & Cortes, 2018). Os principais são: os anticonvulsivantes (entre eles: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico, lamotrigina); os antibióticos (como os betalactâmicos, tetraciclina, macrolídeos, quinolonas, sulfonamidas, antimaláricos, antifúngicos imidazólicos); os Antinflamatórios não esteroidais e outros (Alopurinol, nevirapina). (Pescador, Mendes, Poletto, Ferreira & Marquardt., 2019).

Além dos medicamentos, outras etiologias foram descritas, como os vírus, neoplasia, fungos, bactérias e outros (Santos, Daameche, Pedrosa & Soares, 2019). Os agentes bacterianos relacionados incluem estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, bacilos de difteria, brucelose, febre tifóide e tularemia, micobactérias e micoplasmas. Dentre as doenças virais já foram relatados o vírus do *herpes simplex* (HSV), HIV, vírus coxsackie, influenza, hepatite, linfogranuloma venéreo e varíola. Ao passo que, as causas fúngicas incluem paracoccidioidomicose, dermatofitose e histoplasmose. Outros agentes como protozoários, malária e tricomonas também foram relacionados. (Wong, Malvestiti & Hafner, 2016).

Os medicamentos e o câncer estão mais associados a adultos, enquanto as infecções são a principal causa em crianças. (Wong *et al.*, 2016).

De acordo com Sampaio e Rivitti (2018), existem alguns fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do SSJ e da NET, como radiação ultravioleta, colagenoses, neoplasias, interação entre medicamentos e infecção pelo HIV. Sendo que o risco de reação as sulfonamidas aumenta de 10 a 100 vezes em portadores de HIV.

Azulay e Azulay (2017) relatam que alguns antígenos leucocitários humanos (HLA – human leukocyte antigens) estão relacionados a maior predisposição para SSJ e a NET, como o HLA-B\*1502 e o uso carbamazepina e sulfas, o HLA-B\*3801 e lamotrigina, HLA-B\*7301 a alguns anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).

Na fisiopatologia da SSJ e da NET, acredita-se que ocorre uma ligação não covalente entre o medicamento desencadeante e os antígenos leucocitários humanos (HLA) específicos, o que ativa células T CD8 + e libera linfócitos citotóxicos (IL-6, IL10 e TNF- $\alpha$ ) que induziriam à apoptose maciça pela ativação dos receptores Fas (glicoproteína transmembrana expressa em várias células). Ademais, existiria também uma interação com o aumento exagerado na quantidade de óxido nítrico e da óxido nítrico sintetase produzidos nos queratinócitos, produzidos a partir dos linfócitos T ativados (Azulay & Azulay, 2017).

A exposição ao medicamento e o aparecimento dos sintomas variam de 48 horas a 2 semanas (Neto *et al.*, 2017). Há autor que relata o surgimento até um mês após a exposição (Sampaio & Rivitti, 2018).

O objetivo desse trabalho é descrever um caso de NET desencadeada por ibuprofeno, um medicamento muito utilizado na prática médica e uma rara reação adversa com alta morbimortalidade, em uma paciente com artrite reumatoide, cuja teve uma boa evolução, sem sequelas e alta hospitalar.

## **2. Metodologia**

Este trabalho trata-se de um relato de caso, de abordagem qualitativa e com fins descritivos. De acordo com Pereira, Shitsuka, Parreira e Shitsuka (2018) este tipo de estudo é importante à sociedade no sentido de interpretar e entender os fenômenos, de forma minuciosa para evidenciar as particularidades de uma temática específica. Deste modo, o presente trabalho busca relatar o diagnóstico e o manejo da Necrólise epidérmica tóxica, os dados foram obtidos através do acompanhamento durante a internação hospitalar da paciente, do prontuário e os exames realizados pela mesma. Para complemento e embasamento do estudo, realizou-se uma revisão bibliográfica através de livros e artigos publicados em base de dados como Scielo, Pubmed e Lilacs, bem como em fontes oficiais governamentais. Quanto aos aspectos éticos, a paciente autorizou o uso dos dados clínicos, laboratoriais e das imagens para fins de pesquisa e estudo, e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado pela mesma.

## **3. Relato de Caso**

CIGS, gênero feminino, 60 anos, cor parda. Na anamnese, relatou ter artrite reumatoide em acompanhamento com o especialista, e fazer uso de cloridrato de duloxetine sem histórico de tabagismo e etilismo. Deu entrada na emergência da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) do município de Sarandi-PR, transferida para unidade hospitalar do mesmo município, com lesões máculas-eritematosas em face, tronco, abdome e membros superiores e inferiores de início súbito, associado a ardor e piora da poliartralgia crônica. Desencadeado após o uso do antiinflamatório não esteroideal (ibuprofeno 600 mg, via oral).

Admitida em bom estado geral, corada, hidratada, lúcida orientado em tempo espaço, acianótica, anictérica, afebril, com os seguintes sinais vitais: pressão arterial 130x80 mmHg, frequência cardíaca 121 batimentos por minuto (bpm), temperatura corporal (axilar) 37,5 graus Celsius, nível de saturação de oxigênio no sangue de 97% (em ar ambiente), murmúrio vesicular universalmente audível (MVUA) sem ruídos adventícios, bulhas cardíacas rítmicas, normofonéticas em dois tempos, sem sopros. A pele facial apresentava lesões em alvo, atípicas, planas associadas a edema facial e periorbitário. No abdome, membros e, principalmente, em tronco manifestou exantema maculopapular pruriginoso generalizado. Os dados semiológicos revelaram um quadro compatível com Necrólise epidérmica tóxica (NET)

que constituiu a principal hipótese diagnóstica. Paciente negou viagens prévias, alimentações e diferentes contatos com o do habitual, atopias, ou quadro parecido.

Foi internada e alojada em quarto de isolamento. Suspenso o uso de ibuprofeno, pois suspeitou que uso deste medicamento tenha causado a NET. Iniciou o tratamento de suporte e com prescrições de fármacos sintomáticos. Solicitados testes rápidos, exames laboratoriais complementares, cujos alguns resultados são demonstrados na Tabela 1 e Tabela 2.

**Tabela 1** - Resultados de exames laboratoriais do dia 19/11/2019, contendo hemograma, Proteína C Reativa Quantitativa (PCR), Velocidade de hemossedimentação (VHS), Potássio sérico, Sódio sérico, Uréia e Creatinina.

EXAMES	RESULTADOS	VALOR DE REFERÊNCIA
Eritrócitos	3.62 milhões/mm <sup>3</sup>	De 4,00-5,20 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	11,5 g/dL	De 12 - 16,0 g/dL
Hematócrito	32,9%	36,0 - 45,0 %
R.D.W.	14,1%	10,0 - 15,0 %
V.C.M.	90,9u <sup>3</sup>	80,0 - 96,0
H.C.M.	31,8 pg	26,0 - 34,0
C.H.C.M.	35,0%	31,0 - 37,0 %
Leucócitos	12.300/ mm <sup>3</sup>	4.000 - 10.000 /mm <sup>3</sup>
Bastonetes	2% - 246 /mm <sup>3</sup>	0 - 400 /mm <sup>3</sup>
Segmentados	94% - 11.562 /mm <sup>3</sup>	1.800 - 7500/mm <sup>3</sup>
Proteína C Reativa Quantitativa	141,40 mg/L	Até 6 mg/L
Velocidade de hemossedimentação	69mm	0 - 20 mm
Potássio	3,50 mEq/L	3,50 a 5,00 mEq/L
Sódio	147,0 mEq/L	135 a 145,0 mEq/L

EXAMES	RESULTADOS	VALOR DE REFERÊNCIA
Uréia	32mg/dl	15 a 45 mg/dL
Creatinina	0,85 mg/dL	0,40 a 1,40

Fonte: Os autores.

Podemos notar alterações na tabela 1 em eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, bastonetes, segmentados, proteína c reativa, velocidade de hemossedimentação e sódio evidenciando distúrbios eletrolíticos e marcadores inflamatórios.

**Tabela 2-** Resultados de exames laboratoriais, urinálise, do dia 19/11/2019.

URINÁLISE	RESULTADOS	VALOR DE REFERENCIA
Proteínas	Traços	Ausente
Glicose	Presente +	Ausente
Células Epiteliais	14.000/mL	Até 10.000/mL
Leucócitos	37.000/mL	Até 10.000/mL

Fonte: Os autores.

Na tabela 2 podemos observar alterações na urinarias como proteínas, glicose, células epiteliais e leucócitos logo no primeiro dia de internação hospitalar.

No segundo dia de internação hospitalar, manifestou acometimento de mucosa oral e piora do quadro clínico. Evoluindo com aumento das lesões em face, tronco e membros, bolhas rompidas, bolhas pustulosas e sinal de Nikolsky positivo, as quais receberam curativos diários com sulfadiazina de prata.

Terceiro dia de internação hospitalar, apresentou aumento do ardor nas lesões dérmica e queixas oculares sendo prescritos soluções oftálmicas como tobramicina colírio e lubrificante ocular.

Solicitados novos exames laboratoriais no sexto dia de internação hospitalar, mostrou um aumento de leucócitos (24.400/mm<sup>3</sup>), bastonetes (27% - 6.588/mm<sup>3</sup>), proteína C reativa quantitativa (238 mg/L), assim, foi iniciado antibioticoterapia com ceftazidima e vancomicina.

No oitavo dia de internação hospitalar, houve avanço das lesões com bolhas generalizadas e piora do ardor, com surgimento de edemas em membros inferiores (1+/4+), os curativos realizados diários passou a ser no centro cirúrgico por um cirurgião plástico. A superfície corporal acometida foi de aproximadamente 90%, poupando apenas faces plantares, faces palmares, e couro cabeludo, como observado na Figura 1.

**Figura 1** – Foto da paciente relatada demonstrando lesões.



Fonte: Os autores.

Podemos observar na figura 1 (acima) a paciente com a superfície corporal acometida foi de aproximadamente 90%, poupando couro cabeludo, faces palmares e plantares.

No décimo quinto dia de internação hospitalar apresentou melhora laboratorial e clínica. Exceto por, edema de membros inferiores que evoluíram para (4+/4+). No vigésimo terceiro dia de internação foi discutido com a infectologia do serviço e orientado a descalonar os antibióticos, para cefalexina.

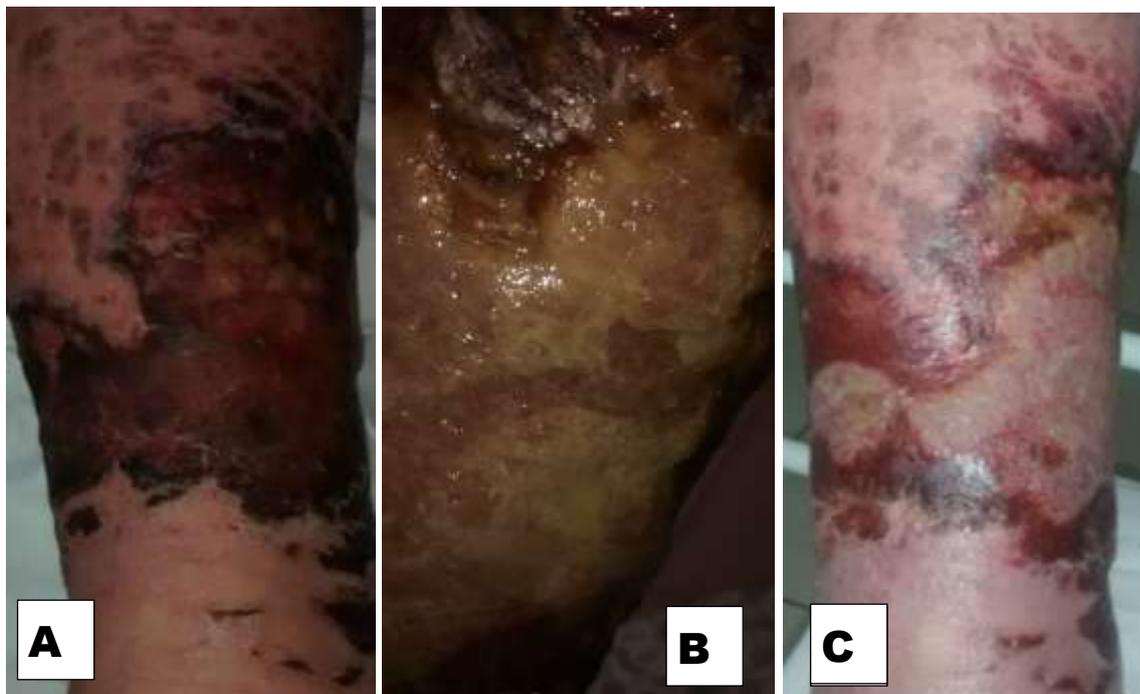
Nos dias seguintes progrediu com piora de membros inferiores, apresentando hiperemia, dor difusa e saída de secreção purulenta bilateral. Seus sinais vitais eram frequência cardíaca

142 batimentos por minuto, temperatura corporal (axilar) 38,1 graus Celsius, diminuição do nível de saturação de oxigênio no sangue com 91% em ar ambiente. Laboratorialmente, houve aumento dos bastonetes (8%), leucócitos (15.300/mL). Optado por retomar antibioticoterapia com ceftazidima e vancomicina.

No trigésimo primeiro dia de internação hospitalar, a paciente apresentou lesões urticariformes durante as infusões de ceftazidima, sugerindo uma hipótese de reação adversa medicamentosa. Diante disso, realizou uma substituição do fármaco pela amicacina.

Após quatro dias as lesões em membros inferiores pioraram com o surgimento de novas bolhas e de tecido necrótico. Encaminhado para debridamento da região por um cirurgião vascular, dias após obteve avanço de tecido de granulação. Tais lesões podem ser observadas na Figura 2.

**Figura 2-** Foto da paciente relatada apontando as lesões em membros inferiores.



Fonte: os autores.

As imagens acima evidencia-se as lesões em membros inferiores, em A e B com novas bolhas e áreas necróticas. Em C nota-se a mesma área com tecido de granulação alguns dias após o debridamento.

Finalizado antibioticoterapia, com remissão dos sinais e sintomas clínicos sem alterações laboratoriais. Recebido alta no quatragesimo primeiro dia de internamento hospitalar com orientações para não fazer uso de ibuprofeno, suspeitando-se que tenha sido o

medicamento causador da NET. Recomendou-se o uso de hidratante corporal em creme no corpo para evitar o ressecamento da pele. O paciente foi encaminhado ao dermatologista, oftalmologista e reumatologista para acompanhamento ambulatorial e verificação das sequelas cutâneas e oculares.

#### 4. Discussão

O caso relatado acima trata-se de uma paciente que fazia uso esporádico de ibuprofeno devido ao quadro recém diagnosticado de artrite reumatoide e desencadeou um episódio de NET.

A artrite reumatoide é uma doença crônica, autoimune e inflamatória sistêmica, acomete a membrana sinovial das articulações periféricas. Em seu tratamento medicamentoso está incluído o AINES, além de outros fármacos como os glicocorticoides em baixa dosagem, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMCD) e agente biológicos. (Felice, Ramos, Silva & Limberger, 2019).

Além disso, o ibuprofeno faz parte da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME), logo é um medicamento muito utilizado no país (Brasil, 2020). De acordo com a bula do ibuprofeno (Dalsy, 2016) a NET está entre as possíveis reações adversas, porém é colocada no grupo das “muito raras”, com incidência menor que 1/10000.

Dois estudos europeus do tipo caso-controle objetivaram estimar o risco de medicamentos em causar SSJ e NET. O primeiro SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions) ocorreu em vários países europeus entre 1989 e 1995 e classificou como elevado risco para SSJ e NET o Cotrimoxazol, clormezanona, sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas, alopurinol, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) do grupo dos oxicam. (Vieira, 2016)

Já o segundo estudo, intitulado de EuroSCAR, abrangeu mais países europeus e foi realizado no período de 1997 a 2001. Os fármacos foram agrupados por categorias em fármacos de alto risco, fármacos de moderado risco e fármacos sem aumento do risco, e confirmou-se elevado risco para os mesmos fármacos já apresentados como suspeitos pelo estudo SCAR e ainda acrescentaram a lamotrigina e a nevirapina como fármacos de alto risco. Além disso, este estudo classificou os AINES derivados do ácido propiônico (como o ibuprofeno) como fármaco sem risco. (Vieira, 2016)

Por outro lado, há relatos de caso na literatura associando NET ao uso de ibuprofeno, como no estudo de Angadi e Karn (2016), de Neto *et al.* (2017) e de Pescador *et al.* (2019).

Wang *et al.* (2019) encontrou 3 casos de SSJ e NET desencadeado por ibuprofeno, dentre os 1028 pacientes de sua pesquisa, a qual envolveu em diversos países asiáticos.

Os achados clínicos prodrômicos da NET, são sintomas inespecíficos, podendo haver mialgias, febre, mal-estar, palpebral, hiperemia de conjuntivas, de orofaringe e genitália (Pescador *et al.*, 2019), podendo haver influenza-símile que antecedem o acometimento cutâneo-mucoso (Sampaio & Rivitti, 2018).

Posteriormente aparecem outras alterações, dentre elas as lesões cutâneas são as mais que se destacam, iniciam com sensação de dor ou mesmo ardor. Evoluem geralmente com maculas eritematosas que acometem inicialmente face e parte superior do tronco, onde há um maior predomínio, podendo se estender para parte proximal de membros. Com duração de evolução do quadro cutâneo em horas, dias e algumas vezes até semanas. Em sua maioria apresentam-se de formas individuais, caracterizadas por máculas eritematosas ou eritemato-purpúricas de tamanho e formas assimétricas (alvos atípicos), que geralmente vão confluindo, formando extensas áreas de eritema que podem evoluir com bolhas e deslocamento cutâneo, as vezes observando o sinal de Nikolsky. (Sampaio & Rivitti, 2018).

O extenso comprometimento cutâneo, acima de 50%, leva a alteração no balanço eletrolítico, com perda de fluido de 3 a 4 litros, redução do volume intravascular causando hipovolemia e insuficiência renal. A destruição da barreira mecânica leva a alteração na termorregulação e aumenta a chance de infecção, que é a principal causa de óbito desses doentes. (Sampaio & Rivitti, 2018).

Segundo Santos *et al.* (2019), o acometimento ocular é comum e ocorre em até 61% dos pacientes. Em casos agudos, sem equiparação da gravidade com o acometimento cutâneo, o principal acometimento é a síndrome do olho seco, seguida de cicatrizes subconjuntivais, erosões corneanas, triquíase, simbléfaro e perda visual. (Sampaio & Rivitti, 2018).

Surtem em lábios as crostas hemáticas. As mucosas bucal e oral estão quase sempre acometidas, acompanhadas de hipersalivação e erosões muito dolorosas dificultando a ingestão de alimentos e líquidos. (Sampaio & Rivitti, 2018).

As lesões podem se estender para o trato gastrointestinal apresentando faringite, disfagia e diarreia. Além de alteração hepatocelular com aumento moderado de enzimas hepáticas, de duas ou três vezes a mais que o normal. Há relatos de associação com pancreatite aguda e com hepatite em 10% dos casos de NET (Santos *et al.*, 2019).

O envolvimento respiratório é frequente e alarmante. Inicialmente o edema intersticial pode ser subclínico, porém ele evolui para um quadro clínico severo, sendo que 10 a 20% dos doentes necessitam de ventilação artificial. (Sampaio & Rivitti, 2018).

A NET também pode acometer os sistemas hematológico e urogenital, os rins e o coração (Santos *et al.*, 2019). Como já descrito acima, o quadro cutâneo, as lesões de lábio e de mucosa oral, características da NET, foram encontradas na paciente deste relato de caso.

O escore de gravidade SCORTEN (Severity of Illnes Score for Toxic Epidemial Necrolysis), desenvolvido por Bastuji- Garin et al. avalia os fatores prognósticos e estima a taxa de mortalidade do paciente. O SCORTEN considera 7 fatores de risco: o descolamento da epiderme > 10%, idade > 40 anos, presença ou ausência de neoplasias, frequência cardíaca > 120 bpm, dosagem da ureia > 28 mg/dL ou 10mmol/L, glicemia > 252 mg/dL ou 14mmol/L e bicarbonato sérico < 20 mg/dL. Cada fator equivale a um ponto e o resultado dessa soma pode ser interpretado conforme Tabela 3 e Tabela 4. (Azulay & Azulay, 2017; Lerch, Mainetti, Beretta-Piccoli & Harr, 2017).

**Tabela 3** – Fatores de risco ou fatores prognósticos considerados no escore de gravidade SCORTEN (Severity of Illnes Score for Toxic Epidemial Necrolysis) e a pontuação correspondente quando presentes.

FATORES DE RISCO	PRESENÇA DOS FATORES
Idade > 40 anos	1 ponto
Neoplasia	1 ponto
Frequência cardíaca >120 bpm	1 ponto
Acometimento da epiderme > 10%	1 ponto
Uréia > 28 mg/dL	1 ponto
Glicose sérica > 252 mg/dL	1 ponto
Bicarbonato < 20 mg/dL	1 ponto

Fonte: Adaptado (Azulay & Azulay, 2017).

**Tabela 4** – Valor da soma dos fatores de risco considerados no escore de gravidade SCORTEN (Severity of Illnes Score for Toxic Epidemial Necrolysis) e a chance de letalidade do paciente.

SCORTEN	LETALIDADE
SCORTEN 0-1	3,2%
SCORTEN 2	12,1%
SCORTEN 3	35,8%
SCORTEN 4	58,3%
SCORTEN 5 ou mais	90%

Fonte: Adaptado (Azulay & Azulay, 2017).

O escore de gravidade SCORTEN da paciente relatada acima foi de 4, pontuando nos seguintes fatores de risco, idade, frequência cardíaca, porcentagem de acometimento da epiderme e uréia. Isto significa que apresentou alta chance de mortalidade, superior a 58,3%.

Não existem exames laboratoriais capaz de apontar a droga causadora do distúrbio (Wong *et al.*, 2016), portanto, o diagnóstico de SSJ e da NET é geralmente clínico, com base em achados característicos em associação ao antecedente de algum dos fatores etiológicos já descritos na literatura (Santos *et al.*, 2019). Esses achados compreendem: comprometimento do estado geral, febre, intenso ardor cutâneo e grave acometimento mucoso. A biópsia da pele lesada com exame anatomopatológico confirma o diagnóstico clínico. (Sampaio & Rivitti, 2018).

Segundo Neto *et al.* (2017) e Santos *et al.* (2019), a biópsia de pele aponta necrose das camadas epidérmicas, degeneração vacuolar na junção dermoepidérmica, bolhas subepidérmicas, com discreto infiltrado inflamatório na derme superficial composto principalmente por linfócitos e macrófagos.

Dentre os diagnósticos diferenciais estão os exantemas virais, sífilis secundária, eritema induzido por droga com eosinofilia, pênfigo vulgar, dermatite por IgA linear, síndrome da pele escaldada estafilocócica e outras. (Santos *et al.*, 2019).

As complicações envolvem o acometimento de órgãos e as infecções secundárias de repetição. Enquanto lesões de mucosas podem causar sangramentos e estenoses. (Santos *et al.*, 2019). De acordo com Sampaio e Rivitti (2018). As principais causas de mortalidade são:

Septicemia por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, edema pulmonar, tromboembolia pulmonar e Sangramento gastrointestinal.

As sequelas mais comuns são as oculares, a estenose vulvovaginal, obstruções do trato respiratório, fibrose oral e xerostomia. (Santos *et al.*, 2019). As alterações de pigmentação na pele (hiperpigmentação ou hipopigmentação) são quase inevitáveis e ainda pode surgir uma Síndrome de Sjögren-símile devido ao comprometimento das glândulas lacrimais e salivares. Sendo que as sequelas oculares são as de maior morbidade. (Sampaio & Rivitti, 2018).

Apesar da doença trazer frequentes complicações como oculares, cutâneas, distrofias de unhas, respiratórias e digestivas, nessa paciente não foram observadas sequelas após o quadro.

O manejo da doença envolve a retirada imediata do medicamento suspeito, cuidados gerais e medidas de suporte, uma vez que não existe um tratamento específico (Azulay & Azulay, 2017; Pescador *et al.*, 2019). Tais medidas e o diagnóstico precoce são fundamentais para que o paciente sobreviva aos quadros mais graves (Azulay & Azulay, 2017). Conforme Vieira (2016) e Zhang *et al.* (2019), quando o fármaco responsável pelo quadro é desconhecido, todos os fármacos não essenciais à manutenção da vida do doente devem ser suspensos.

É importante manter o paciente em isolamento, a fim de evitar infecções secundárias (Pescador *et al.*, 2019). Para Sampaio e Rivitti (2018) também é recomendado a monitorização desse paciente em Unidade de Terapia Intensiva ou em uma unidade de queimados.

Sampaio e Rivitti (2018) ainda defende que é essencial cuidados como: (1) Manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e suporte calórico. (2) Manipular o doente em condições estéreis e em ambiente aquecido entre 30 e 32° graus Celsius. (3) Anticoagulação profilática e prevenção de úlcera de estresse. (4) Analgesia e controle da ansiedade. (5) Antibioticoterapia ou antibioticoprofilaxia.

A introdução dos antibióticos é controversa, não existe consenso quanto ao seu uso de forma profilática ou quando os sinais de infecção surgem. De acordo com Wong *et al.* (2016) a antibioticoterapia profilática não é recomendada, pois além de induzir resistência, os próprios medicamentos podem, ser agentes causadores de SSJ ou NET.

Contudo, sabe-se que a infecção (principalmente por *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*) é a principal complicação e causa de óbito. Dessa forma, é mandatória a pesquisa de bactérias e fungos na pele, mucosas, sangue e cateteres, além da vigilância de quaisquer sinais de infecção secundária. (Sampaio & Rivitti, 2018).

Quanto as lesões na pele é importante antissepsia e tratamento tópico com o uso de curativos (Pescador *et al.*, 2019). Antissépticos tópicos como nitrato de prata a 0,5% podem ser utilizados. Tópicos contendo sulfas devem ser evitados. O desbridamento cirúrgico não é um consenso na literatura. As mucosas bucal e nasal devem ser higienizadas com solução salina isotônica e pode-se usar cremes de antibióticos. (Sampaio & Rivitti, 2018).

A avaliação do oftalmologista para possíveis comprometimentos ocular, do ginecologista e do urologista, se envolvimento uretral, devem ser realizadas. (Zhang *et al.*, 2019). Para Sampaio e Rivitti (2018) é fundamental o acompanhamento da oftalmologia para evitar possíveis sequelas, como amaurose.

Outras opções terapêuticas controversas são o corticoide e as imunoglobulinas. A corticoterapia sistêmica (inclusive em pulsoterapia) em alguns casos, aumentou taxas de infecção secundária e sepse (Azulay & Azulay, 2017). Por outro lado, outros autores indicam que o uso em pulsoterapia atuam como fator protetor. (Santos *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2016).

Quanto as imunoglobulinas intravenosas, seu uso baseia-se no fato de que elas podem inibir a interação Fas-Fas ligante, diminuindo a apoptose dos queratinócitos. Seu uso é controverso, apesar de alguns resultados promissores como menor tempo de hospitalização e redução da mortalidade, outros estudos apontaram que não houve significância estatística nos dados, necessitando de mais pesquisas sobre esta intervenção. (Lerch *et al.*, 2017).

Além disso, para Santos *et al.* (2019) outros medicamentos citados na literatura como potenciais para o controle da doença e que devem ser mais estudados são: ciclofosfamida, ciclosporina, talidomida, N-acetilcisteína, inibidores da produção de fator de necrose tumoral alfa e de interleucina I, e fator estimulante de granulócitos.

## 5. Conclusão

Diversos medicamentos amplamente usados no tratamento de doenças comuns podem desencadear NET. Um deles é o ibuprofeno, o qual é uma droga disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em nosso país e, também, é uma opção terapêutica para portadores de artrite reumatoide. A NET é uma rara reação adversa a este medicamento e, independentemente de sua etiologia, possui baixa incidência. Além disso, é uma doença grave e com alta morbimortalidade, por este motivo deve ser prontamente reconhecida, tratada adequadamente e monitorada com rigorosa vigilância de suas possíveis complicações. Por fim, sugerimos estudos futuros, os quais são de extrema importância para atualização do manejo e prevenção de sequelas dessa doença.

## Referências

Angadi, S. S. & Karn, A. (2016). Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis in Nepal. *Asia Pacific Allergy*, 6(1), 70-73.

Azulay, R. D. & Azulay, D.R. (2017). *Dermatologia* (7a ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Brasil. (2020). *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename*. Recuperado de <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename>.

Dalsy: ibuprofeno.(2016) Responsável técnico Ana Paula Antunes Azevedo. São Paulo: Abbott. Bula de remédio.

Felice, A. V. B., Ramos, D. S. P., Silva, L. B., & Limberger, J. B. (2019). Medicamentos incorporados pelo sistema único de saúde para o tratamento da artrite reumatóide. *Disciplinarum Scientia/ Saúde*, 20(2), 523-538.

Lerch, M., Mainetti, C., Beretta-Piccoli, B. T., & Harr, T. (2017). Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 54(1), 147-176.

Neto, F. C. S., Piccinini, P. S., Andary, J. M., Sartori, L. D. P., Cancian, L. T., Uebel, C. O., & Oliveira, M. D. (2017). Abordagem cutânea na necrólise epidérmica tóxica. *Revista brasileira de cirurgia plástica*, 128-134.

Pereira, A.S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. 1ª. ed. Santa Maria, RS: UFSM, NTE.

Pescador, M. A., Mendes, C., Poletto, R. S., Ferreira, B. P., & Marquardt, G. (2019). Necrólise epidérmica tóxica em paciente pediátrico – qual é o papel do dermatologista na condução de casos com grande repercussão sistêmica?. *Revista da AMRIGS*. 63(1), 78-81.

Sampaio S. A. P.& Rivitti, E.A. (2018). *Dermatologia*. (4a ed). São Paulo: Artes Médicas.

Santos, V. M., Bazi, L. S., Daameche, L. N. A., Pedrosa, D. L., & Soares, A. M. R. (2019). Síndrome de Stevens-Johnson-relato de caso. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 7(3).

Souza, M. C. A., Correia, A. P. S., Magrani, G., Cortes, J. C. S. C. , Jr. & Cortes, P. P. R. (2018). Síndrome de stevens-johnson e necrólise epidérmica tóxica: Relato de caso. *Acta Biomedica Brasiliensia*, 9(1), 184-190.

Vieira, K. K. F.(2016). *Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: emergência dermatológica: relato de caso e revisão de literatura*. (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Federal de Roraima, Graduação em Medicina, Boa vista.

Wang, Y. H., Chen, C. B., Tassaneeyakul, W., Saito, Y., Aihara, M., Choon, S. E., ... & Zhang, J. (2019). The medication risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in asians: the major drug causality and comparison with the US FDA label. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(1), 112-120.

Wong, A., Malvestiti, A. A., & Hafner, M. D. F. S. (2016). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(5), 468-473.

Woolum, J. A., Bailey, A. M., Baum, R. A., & Metts, E. L. (2019). A Review of the Management of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Advanced Emergency Nursing Journal*, 41(1), 56-64.

Zhang, A. J., Nygaard, R. M., Endorf, F. W., & Hylwa, S. A. (2019). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *International journal of dermatology*, 58(9), 1069-1077.

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Janara Caroline Bertoli Yoshii – 19%

Fellipe Roncholeta Dos Santos – 15%

Estevão Araújo Epifânio – 10%

Jága Souza Mendes De Carvalho – 8%

Marina Candido Da Silva – 8%

Felipe Marsili Palanca – 8%

Jordana Belgamasco Cavalcanti da Silva – 8%

Gabriela Zanuzzo – 8%

Giordana Doreto Schiave – 8%

Eduarda Gressler Della Giustina – 8%