

# TRAUMA, CIRURGIA E MEDICINA INTENSIVA

EDIÇÃO IX

## Capítulo 11

# SÍNDROME DE STEVENS- JOHNSON: UMA FARMACODERMIA GRAVE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

AMANDA CHIODI ZABOT<sup>1</sup>  
DAVID COHEN<sup>1</sup>  
EDUARDO ALFREDO CALDAS QUERUZ<sup>1</sup>  
FELIPE SOCOL ACOSTA<sup>1</sup>  
GUILHERME FAÉ BORTOLINI<sup>1</sup>  
ISADORA DE PELLEGRINI<sup>1</sup>  
KLAUS FRUSTOCKL<sup>1</sup>  
LAURA BARCELLA OLIVEIRA<sup>1</sup>

LUCAS FLAMIA SEGABINAZZI<sup>1</sup>  
MATEUS AFONSO RONCHETTI<sup>1</sup>  
MATHEUS FAKHRI KADAN<sup>1</sup>  
NAJUA RASHAD BAJA<sup>1</sup>  
RAFAELA BORTOLINI<sup>1</sup>  
LARISSA GNATTA<sup>1</sup>  
SANTILVA VIGANIGO DA SILVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil

*Palavras-chave:* Síndrome de Stevens-Johnson; Pediatria; Reação Adversa a Medicamentos

DOI

10.59290/2290051195

EP EDITORA  
PASTEUR

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e sua forma mais grave, a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), representam um espectro contínuo de reações de hipersensibilidade tardia, caracterizadas por uma extensa necrose e descolamento da epiderme. Estas condições são consideradas verdadeiras emergências dermatológicas, especialmente na população pediátrica, onde o impacto de uma reação adversa a medicamentos pode ser devastador. A classificação destas doenças baseia-se na porcentagem da superfície corporal total (SCT) acometida pelo descolamento epidérmico: a SSJ é definida por um descolamento inferior a 10% da SCT; a zona de sobreposição SSJ/NET envolve entre 10% e 30%; e a NET é diagnosticada quando o descolamento excede 30% da SCT (BASTUJGARIN *et al.*, 1993).

Embora sejam condições raras, a morbimortalidade associada à SSJ/NET é significativa, exigindo um alto índice de suspeição clínica para um diagnóstico precoce e uma intervenção imediata. Sendo a reação frequentemente desencadeada por fármacos, transformando terapias comuns e muitas vezes essenciais em gatilhos para uma resposta imunológica catastrófica. Em crianças, o diagnóstico diferencial é particularmente desafiador devido à sobreposição de sintomas com doenças exantemáticas virais e outras reações cutâneas. A complexidade do manejo, que demanda uma abordagem multidisciplinar intensiva, assemelha-se ao tratamento de um paciente grande queimado, ressaltando a gravidade da condição. O objetivo deste estudo é aprofundar a análise das bases etiológicas, fisiopatológicas, clínicas e, sobretudo, terapêuticas da SSJ/NET na população pediátrica, com o intuito de fornecer um estudo robusto pa-

ra o reconhecimento e manejo desta grave farmacodermia.

## MÉTODO

Para a elaboração deste capítulo, foi conduzida uma revisão da literatura com abordagem qualitativa e descritiva. A pesquisa foi realizada entre agosto e setembro de 2025, utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed e SciELO. Os descritores empregados na busca foram "Síndrome de Stevens-Johnson" (*Stevens-Johnson Syndrome*), "pediatria" (*pediatrics*) e "reação adversa a medicamentos" (*drug reaction*), em suas combinações. O critério de inclusão principal foi a relevância e o impacto dos estudos para a compreensão da SSJ/NET, com ênfase na população pediátrica. Foram selecionados 6 artigos de referência, publicados no período de 1993 a 2016, que representam marcos na classificação, elucidação da etiologia, descrição clínica e abordagem terapêutica da doença. Os dados foram extraídos, sintetizados e organizados para apresentar uma discussão coesa sobre a etiologia, a apresentação clínica e, com especial detalhe, o complexo manejo da SSJ/NET em pacientes pediátricos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A reação imunológica desencadeada pela SSJ/NET é fundamentalmente uma reação de hipersensibilidade do tipo IVc, mediada por linfócitos T citotóxicos. Sendo o gatilho para esta reação na maioria esmagadora dos casos, um fármaco. O estudo EuroSCAR, é uma investigação de caso-controle de grande escala e que foi fundamental para identificar os medicamentos de alto risco, confirmando que anticonvulsivantes (como carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital e fenitoína), antibióticos (principalmente as sulfonamidas, como o sulfametoxazol, e penicilinas), alopurinol e anti-inflamatórios

não esteroides (AINEs) da classe dos oxicans são os principais agentes causadores (MOCKENHAUPT *et al.*, 2008). Embora infecções, especialmente por *Mycoplasma pneumoniae*, também possam desencadear quadros semelhantes à SSJ, as reações induzidas por fármacos são tipicamente mais graves e com maior potencial de evolução para NET.

O mecanismo fisiopatológico exato envolve uma complexa cascata imunológica. Acredita-se que o fármaco ou seus metabólitos se liguem a moléculas do Complexo Principal de Histo-compatibilidade (MHC) classe I nas células apresentadoras de antígenos, ou diretamente aos receptores de células T, ativando linfócitos T CD8+ específicos. Estas células T citotóxicas ativadas migram para a pele e mucosas, onde reconhecem os queratinócitos que expressam o complexo fármaco-MHC. A subsequente destruição dos queratinócitos ocorre principalmente através da liberação de mediadores citotóxicos, como a granulísina, uma proteína que se mostrou ser o principal mediador da apoptose massiva de queratinócitos na SSJ/NET (HARR; FRENCH, 2010). A interação entre o ligante Fas (FasL), expresso nas células T, e o receptor Fas (CD95), presente nos queratinócitos, também desempenha um papel crucial na indução da morte celular programada.

Avanços na farmacogenética revelaram uma forte associação entre marcadores genéticos específicos e o risco de desenvolver SSJ/NET a determinados fármacos. O estudo pioneiro de Chung *et al.* (2004) demonstrou uma associação quase absoluta entre a presença do alelo do antígeno leucocitário humano (HLA) HLA-B\*1502 e o desenvolvimento de SSJ induzida por carbamazepina em indivíduos da etnia Han, na China. Esta descoberta transformou a prática clínica em muitas partes da Ásia, onde a triagem para este alelo é agora recomen-

dada antes de iniciar o tratamento com carbamazepina. Outras associações genéticas, como a ligação entre o alelo HLA-B\*5801 e a SSJ/NET induzida por alopurinol, foram posteriormente identificadas, reforçando a ideia de que a suscetibilidade a esta grave farmacodermia é uma interação complexa entre um gatilho exógeno (fármaco) e uma predisposição genética do hospedeiro.

A apresentação clínica da SSJ/NET geralmente segue um curso bifásico. A fase inicial, ou pródromo, ocorre de 1 a 3 semanas após a exposição ao fármaco causador e é marcada por sintomas inespecíficos que mimetizam uma infecção viral, como febre alta (frequentemente >39°C), mal-estar, mialgia, artralgia e cefaleia (HARR & FRENCH, 2010). Esta fase prodromica pode durar vários dias, dificultando o diagnóstico precoce e, muitas vezes, levando à prescrição de outros medicamentos (como antibióticos ou AINEs), o que pode confundir a identificação do agente causal.

Após o pródromo, inicia-se a fase eruptiva, que é dramática e de rápida progressão. Surgem lesões cutâneas dolorosas, inicialmente como máculas eritematosas ou purpúricas, de contornos irregulares, que coalescem rapidamente. Lesões em "alvo atípico", com duas zonas de coloração e um centro purpúrico ou necrótico que são características. Diferentemente do eritema multiforme clássico, o centro dessas lesões evolui para bolhas flácidas que se rompem com facilidade. A dor cutânea é um sintoma marcante mas também desproporcional à aparência inicial das lesões.

O sinal patognomônico da progressão da doença é o sinal de Nikolsky positivo, no qual uma leve pressão tangencial sobre a pele aparentemente sã provoca o descolamento da epiderme, revelando uma derme vermelha e exsudativa (SCHWARTZ *et al.*, 2013). Este sinal in-

dica a necrólise epidérmica ativa e a fragilidade da junção dermoepidérmica.

O acometimento de mucosas é uma característica universal e uma fonte significativa de morbidade. Pelo menos duas superfícies mucosas são afetadas, sendo as mais comuns a oral e a ocular.

- Mucosa oral e labial: Apresenta erosões dolorosas, crostas hemorrágicas e pseudomembranas, que dificultam a alimentação e a hidratação.

- Mucosa ocular: O envolvimento ocular é extremamente grave e ocorre na maioria dos pacientes pediátricos. Manifesta-se como uma conjuntivite purulenta, fotofobia intensa, edema palpebral e formação de membranas conjuntivais. A falha no manejo agudo pode levar a sequelas devastadoras (KOHANIM *et al.*, 2016).

- Mucosa genital e uretral: Causa erosões, dor, disúria e retenção urinária. Em meninas, pode haver formação de aderências (sinéquias) vaginais.

O prognóstico da SSJ/NET depende diretamente da rapidez com que o diagnóstico é feito e as medidas de suporte são implementadas. O manejo é complexo e deve ser realizado, idealmente, em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou unidade de queimados.

- Suspensão Imediata do Fármaco Causal: Este é o passo mais crucial e o único com impacto comprovado na redução da mortalidade. Todos os medicamentos não essenciais, especialmente aqueles iniciados nas últimas 8 semanas, devem ser interrompidos (MOCKENHAUPT *et al.*, 2008).

- Cuidados de Suporte Intensivos: A base do tratamento é um meticuloso cuidado de suporte, que envolve uma equipe multidisciplinar (intensivista pediátrico, dermatologista, oftalmologista, nutricionista, fisioterapeuta e enfermagem especializada).

- Manejo da Pele: As áreas de descolamento epidérmico devem ser tratadas como queimaduras de segundo grau. O debate sobre o desbridamento das bolhas persiste, mas a tendência atual é preservar a epiderme necrótica como um curativo biológico, utilizando coberturas não aderentes (como gaze vaselinada ou curativos com silicone) para minimizar a dor e a perda de fluidos (SCHWARTZ *et al.*, 2013). Banhos com soluções antissépticas suaves (como clorexidina diluída) podem ajudar a prevenir infecções secundárias.

- Reposição Hidroeletrólítica: A perda de fluidos através da pele denudada é massiva. A reposição volêmica deve ser agressiva e monitorada de perto, similarmente ao manejo de um grande queimado, para prevenir o choque hipovolêmico e a insuficiência renal aguda.

- Suporte Nutricional: O acometimento severo da mucosa oral impede a alimentação. O hipermetabolismo associado à doença exige um suporte nutricional precoce, geralmente através de uma sonda nasogástrica, para promover a cicatrização da pele e mucosas.

- Controle da Dor: A dor é intensa e constante. Uma analgesia multimodal, combinando opioides intravenosos com analgésicos não opioides, é essencial para o conforto do paciente.

- Prevenção de Infecções: A barreira cutânea comprometida torna os pacientes extremamente vulneráveis a infecções bacterianas, que são a principal causa de morte. A vigilância para sinais de sepse é fundamental, mas o uso de antibióticos profiláticos é controverso e geralmente não recomendado, reservando-se para casos de infecção documentada (SCHWARTZ *et al.*, 2013).

- Cuidado Oftalmológico Urgente: O manejo ocular especializado não é opcional, mas sim uma emergência. A avaliação diária por um oftalmologista é mandatória. A terapia aguda visa

lubrificar intensamente a superfície ocular com lágrimas artificiais sem conservantes, remover membranas conjuntivais e prevenir a formação de aderências (simbléfaro) entre a pálpebra e o globo ocular. O uso de corticoides tópicos e, em casos selecionados, de membranas amnióticas pode ser necessário. O manejo inadequado na fase aguda é a principal causa de sequelas crônicas, que incluem olho seco severo, triquíase (cílios que crescem para dentro), opacificação e neovascularização da córnea, podendo culminar em cegueira (KOHANIM *et al.*, 2016).

- Terapias Adjuvantes Sistêmicas: O uso de terapias imunomoduladoras é uma das áreas mais controversas no tratamento da SSJ/NET.

Corticosteroides Sistêmicos: Seu uso é altamente debatido. Alguns estudos sugerem benefício se iniciados muito precocemente, enquanto outros os associam a um aumento do risco de infecções e retardo na reepitelização.

- Imunoglobulina Intravenosa (IVIG): A IVIG é frequentemente utilizada com base na teoria de que pode bloquear a ligação do FasL ao receptor Fas, inibindo a apoptose dos queratinócitos. No entanto, os estudos clínicos apresentam resultados conflitantes, e não há um consenso claro sobre sua eficácia, dose ou momento ideal de administração.

- Outras Terapias: Ciclosporina e inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) têm sido explorados em pequenas séries de casos, mas

sua segurança e eficácia na população pediátrica ainda não foram estabelecidas.

## CONCLUSÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica constituem uma das mais temidas reações adversas a medicamentos na pediatria. A sua natureza imprevisível e a rápida progressão para uma condição potencialmente fatal exigem vigilância constante por parte dos profissionais de saúde. O prognóstico desta grave farmacodermia está intrinsecamente ligado ao reconhecimento precoce dos sinais e sintomas e, fundamentalmente, à identificação e retirada imediata do fármaco agressor. A pedra angular do tratamento não reside em uma terapia específica, mas sim em um cuidado de suporte multidisciplinar, intensivo e meticuloso, focado na prevenção de complicações, especialmente a sepse e as sequelas oftalmológicas permanentes. A colaboração entre pediatras, dermatologistas, intensivistas e oftalmologistas é indispensável para otimizar os desfechos. A pesquisa contínua, particularmente nas áreas de farmacogenética para a prevenção e de ensaios clínicos controlados para avaliar terapias adjuvantes, é fundamental para aprimorar as estratégias terapêuticas e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida das crianças acometidas por esta condição devastadora.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTUJI-GARIN, S. *et al.* Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Archives of Dermatology*, Chicago, v. 129, n. 1, p. 92-96, jan. 1993. DOI: 10.1001/archderm.1993.01680220104023.

CHUNG, W. H. *et al.* Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*, v. 428, n. 6982, p. 486, 2004. DOI: 10.1038/428486a.

HARR, T.; FRENCH, L. E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, [S. l.], v. 5, art. 39, 2010. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39.

KOHANIM, S. *et al.* Acute and chronic ophthalmic involvement in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – A comprehensive review and guide to therapy. II. Ophthalmic disease. *The Ocular Surface*, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 168-188, fev. 2016. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.02.001

MOCKENHAUPT, M. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *The Journal of Investigative Dermatology*, v. 128, n. 1, p. 35-44, 2008. DOI: 10.1038/sj.jid.5701033.

SCHWARTZ, R.A.; McDONOUGH, P.H.; LEE, B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, [S. l.], v. 69, n. 2, p. 187.e1-16, ago. 2013. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.05.002.