

Trauma, Cirurgia e Medicina Intensiva

Edição III

Capítulo 11

EBOLA E SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON: ASPECTO CLÍNICO- DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO DAS DOENÇAS NA UTI

LAURA BARBOSA SALOMÉ¹
GIOVANA STHEFANY MARTINS OLIVEIRA¹
JÚLIA LOPES FERRAZ¹
MONIQUE ROSCHEL GONÇALVES CASTRO¹
JULIA MATOS¹
MARIANA SILVEIRA DE ALBUQUERQUE ESCANHOELA¹
PEDRO BARATO MARTINS CHAVES PEREIRA¹
LETHICIA SAVIOLI LARCO¹
ISABELA MORETTI GREGORIO¹
MARCELA NÓBREGA REIS¹
MARIA LUÍSA QUADROS GIOVANETTI¹
BEATRIZ DA ROCHA PIRES¹
ANDREIA CASTANHEIRO DA COSTA²

¹Discente - Medicina do Centro Universitário São Camilo (CUSC).

²Docente – Departamento de Dermatologia do Centro Universitário São Camilo (CUSC).

Palavras-Chave: Depressão; Ebola; Síndrome de Steven Johnson; UTI.

DOI

10.59290/978-65-6029-184-3.11

INTRODUÇÃO

Define-se a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) como uma dermatite esfoliativa grave, frequentemente adversa ao uso de medicações ou, mais raramente, a infecções. Essa patologia resulta da ativação do sistema imunológico, considerada uma resposta de hipersensibilidade do tipo IV, mediada por células T contra os queratinócitos, levando à apoptose generalizada. A síndrome é mais comum em mulheres e geralmente é desencadeada em até 8 semanas após a exposição, apresentando uma taxa de mortalidade de 10%. O quadro clínico caracteriza-se por acometimento cutâneo-mucoso variável, com pródromo sistêmico de duração indeterminada, manifestando-se como mal-estar geral, febre, cefaleia, coriza, dores musculares e articulares, que podem iniciar semanas antes do quadro tegumentar característico (RIVITTI, 2014).

Na SSJ, cerca de 10% da área total da pele do indivíduo é afetada por uma erupção cutânea macular eritematosa ou de coloração arroxeadada, com expansão rápida, seguida por necrose explosiva da pele, a partir da formação de bolhas flácidas que estouram, resultando em desprendimento de longos retalhos epidérmicos em menos de 10% da área afetada. A destruição da barreira cutânea favorece o aparecimento de infecções, sendo essas as principais responsáveis pelo aumento da morbimortalidade, que pode chegar a 30%. Em relação às reações adversas a medicamentos, ou farmacodermias, deve-se atentar às seguintes medicações: carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, ácido valproico, alopurinol, além de drogas antirretrovirais e antibióticos, como cefalosporinas, tetraciclina, aminopenicilinas, quinolonas e imidazólicos (KIRAN KUMAR *et al.*, 2020). Dentre as etiologias infecciosas para a SSJ, destaca-se *Myc-*

plasma pneumoniae, com ênfase na faixa pediátrica.

A forma mais grave da SSJ é a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), que afeta mais de 30% da superfície corporal. A sobreposição SSJ/NET ocorre quando 10%-30% da pele é acometida. O manejo de pacientes com toxidermia severa é realizado em unidades de terapia intensiva (UTIs) e envolve controle rigoroso da dor, suporte hemodinâmico, cuidados com feridas e ventilação mecânica, quando necessário (CHARLTON *et al.*, 2020). É essencial suspender o medicamento causador e monitorar infecções, além de implementar profilaxias contra trombose e úlceras de estresse. As estratégias terapêuticas, que incluem o uso de corticosteroides, imunoglobulinas e anticitocinas, ainda não possuem consenso definitivo (KARAKUS *et al.*, 2023).

Além disso, outra doença severa que necessita de cuidados intensivos é a Doença pelo Vírus Ebola (DVE). Essa é uma infecção viral aguda causada pelo vírus Ebola (EBOV), que pertence à família *Filoviridae*, um grupo de vírus de RNA de fita simples negativa. O EBOV apresenta um amplo tropismo celular, afetando principalmente células do sistema imunológico, como células dendríticas, monócitos e macrófagos. Considerada uma zoonose endêmica, a DVE tem os morcegos como reservatórios do vírus. O período de incubação é variável, durando de 2 a 21 dias (com uma média de 10 dias), e os pacientes se tornam contagiosos apenas com o início dos sintomas (LETAFATI *et al.*, 2023). A transmissão ocorre por contato direto com fluidos corporais, como sangue, saliva, suor, leite materno e sêmen, além do contato com objetos contaminados, como agulhas ou seringas (HERTEN *et al.*, 2022). O quadro clínico da infecção caracteriza-se por febre hemorrágica grave, além de fadiga, dores musculares, cefaleia, vômito e diarreia. A gravidade é

influenciada por diversos fatores, como a cepa do vírus, a carga viral e a resposta imunológica do indivíduo. Além dos impactos físicos, a doença causa efeitos psicológicos significativos, apresentando uma letalidade que pode chegar a até 90% (JI *et al.*, 2016).

O tratamento atual para a DVE foca principalmente em medidas de suporte clínico, como controle da febre e reidratação. Além disso, as pesquisas estão em andamento para desenvolver vacinas e novas terapias que possam aprimorar o tratamento. As estratégias de prevenção são voltadas para o controle rigoroso de infecções e o uso de equipamentos de proteção, acompanhadas de uma vigilância diagnóstica abrangente (EL AYOUBI *et al.*, 2024).

Assim, este trabalho tem como objetivo descrever o tratamento e manejo em UTIs de doenças como a SSJ e a DVE baseados em literatura científica. A análise abordará a relevância de estratégias terapêuticas eficazes, com o intuito de não apenas reduzir as altas taxas de mortalidade associadas a essas condições, mas também garantir a melhor qualidade de vida possível aos pacientes durante o tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa, realizada no período de setembro a outubro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e BVS. Foram feitas 3 buscas utilizando os seguintes descritores: “*Stevens Johnson Syndrome*” AND “*Management in ICU*” AND “*Intensive care support*”, “*Ebola*” AND “*Management in ICU*” AND “*Intensive care support*” e, por último, “*Ebola virus disease*”. Destas buscas, foram selecionados 30 artigos, sendo 13 derivados da BVS e 17 da PubMed, os quais foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, publicados nos últimos 5 anos (no período de 2019 a 2024), do tipo revisão e meta-análise, disponibilizados na íntegra e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente o tema estudado e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 12 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Além disso, foram incluídas algumas bibliografias para enriquecer a discussão, sendo elas: Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti e Medicina de Emergência: Abordagem Prática. 18th ed.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrição das doenças, principais causas, transmissão, quadro clínico típico, fatores de risco, diagnóstico, tratamentos possíveis, cuidados na unidade de terapia intensiva e prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síndrome de Stevens-Johnson Fisiopatologia

A SSJ é uma reação grave à medicamentos, mediada principalmente por células T CD8+, com uma resposta imune que leva à necrólise epidérmica. Os principais fatores que desencadeiam a SST são predisposição genética (como polimorfismos HLA), apresentação do antígeno do medicamento, ativação das células T e liberação de proteínas citotóxicas, resultando na morte dos queratinócitos (HAJJAR *et al.*, 2024).

A SSJ é uma reação mediada por células T específicas de fármacos. O envolvimento do antígeno leucocitário humano (HLA), do fármaco

e do receptor de células T (TCR) promove a ativação de células T CD8⁺ específicas de drogas, resultando na liberação de proteínas citotóxicas e necrólise epidérmica (LEE, 2024).

Os principais agentes celulares da SSJ são as células T citotóxicas CD8⁺, que possuem os clonótipos TCR específicos para facilitar o envolvimento HLA-fármaco-TCR. Além das células T citotóxicas, outros mediadores celulares envolvidos incluem células NK e células T auxiliares tipo 17 (Th17). Além disso, o comprometimento da função das células T reguladoras durante a fase aguda pode potencializar a desregulação imunológica (RIVITTI, 2014).

A morte fulminante dos queratinócitos e o descolamento epidérmico de espessura total marcam o estágio final da patogênese dessa farmacodermia.

Manifestações clínicas

O paciente portador da SSJ geralmente apresenta um episódio prodrômico infeccioso com sinais e sintomas constitucionais gerais, como febre, cefaleia, coriza, mialgia, artralgia, astenia e mal-estar, em até 3 dias antes do início das manifestações cutâneo-mucosas (RIVITTI, 2014).

Ao exame dermatológico, pode-se observar eritema generalizado com evolução para surgimento de múltiplas bolhas hemorrágicas ou purulentas. É comum a presença de lesões arredondadas eritematosas com bolha necrótica central (“lesão em alvo atípico”). Essas bolhas irão confluir-se e romper formando grandes áreas de descolamento da pele erosada (aspecto de grande queimado) e aparecimento de crostas, achado que também é observado nas mucosas (**Figura 11.1**). Nesta farmacodermia, há um acometimento de <10% da superfície corpórea do paciente, diferenciando-a da necrólise epidérmica tóxica, NET, que pertence ao mesmo

espectro clínico-patológico que a SSJ e acomete >30% da superfície corpórea.

Além disso, podemos observar o sinal de Nikolsky positivo nesses pacientes, assim como frequentes lesões oculares, como por exemplo acometimento das pálpebras, conjuntivite serosa, catarral ou purulenta, uveíte anterior, lesões da córnea e, até mesmo, panoftalmia; esses danos podem ser tão intensos que podem acabar evoluindo para sequelas graves e até cegueira. Outras mucosas também podem ser atingidas, como a anal e a genital, com uretrites, balanites e vulvovaginites. A depender da gravidade do quadro, o paciente pode evoluir com comprometimento sistêmico, cursando com bronquites, pneumonites, hematúria e necrose tubular aguda (CHARLTON *et al.*, 2020).

Figura 11.1 Síndrome de Stevens-Johnson. Conjuntivite e lesão erosiva dos lábios com áreas recobertas por crostas hemorrágicas



Fonte: RIVITTI, 2014

Diagnóstico

O diagnóstico de SSJ é baseado na apresentação clínica, história e evidências histológicas de suporte (**Tabela 11.1**).

No caso de paciente apresentando erupção mucocutânea de início súbito, dolorosa, associada a sintomas sistêmicos e história de exposi-

ção recente a medicamentos, deve-se suspeitar de SSJ.

Biópsia de pele e imunofluorescência direta (sempre negativa) podem ser úteis para apoiar o diagnóstico de SSJ e excluir outros distúrbios que possam mimetizá-la, como por exemplo: eritema multiforme agudo, síndrome da pele escaldada *estafilocócica* e pêfigo paraneoplásico. As características histopatológicas clássicas da SSJ incluem apoptose basal de queratinócitos no estágio inicial da doença, evoluindo para necrólise de espessura total e separação da epiderme na junção dermoepidérmica à medida que a doença progride. O infiltrado inflamatório dérmico é tipicamente leve e consiste principalmente em linfócitos T (CHARLTON *et al.*, 2020).

Tratamentos utilizados

Por ser uma doença que pode ser causada pelo uso de medicações, para tratamento da SSJ é fundamental a retirada de todos os medicamentos utilizados pelo paciente e muita cautela na administração de novos fármacos. Sendo assim, é necessária internação do doente de modo a prevenir infecções e fornecer cuidados de suporte que envolvem hidratação, nutrição, monitoramento de fluidos e eletrólitos e controle da dor, além do cuidado especializado das lesões cutâneas e mucosas. Faz-se necessária também acompanhamento multiprofissional, necessitando avaliação da oftalmologia, otorrinolaringologia e ginecologia ou urologia de acometimento mucoso e prevenção de sequelas.

A administração de antibióticos deve ser efetuada de acordo com o resultado da cultura de pele, mucosas, escarro, urina e hemoculturas, visando detectar infecções o mais precocemente possível. O uso de corticosteroides é bastante controverso, visto que estes diminuem a resposta anti-infecciosa, aumentando risco de infecção e complicações como a septicemia. No

entanto, alguns estudos mostraram redução de biomarcadores inflamatórios, de modo que poderiam ser indicados precocemente e por período bastante curto, numa tentativa de impedir a progressão da doença (CHARLTON *et al.*, 2020).

São discutidos diversos tipos de intervenções como, por exemplo, uso de Imunoglobulina Intravenosa (IVIg) visando reduzir a mortalidade, e ciclosporina que, ao inibir as células T citotóxicas, retarda a progressão da doença. Outros tratamentos incluem agentes anti-TNF, como infliximabe e etanercepte. No entanto, atualmente há pouca base e evidências científicas que comprovem a eficácia e significância clínica destas intervenções (CHARLTON *et al.*, 2020).

Mortalidade, tempo de internação e complicações

A mortalidade varia entre 10% para SSJ e até 50% para NET. O tempo de internação pode ser longo, frequentemente envolvendo UTI e até semanas em coma induzido para controle da dor. As principais complicações incluem sepse, pneumonia, cicatrizes oculares, e estenose vaginal em mulheres, entre outras sequelas.

Ebola Fisiopatologia

A DVE é causada por um filovírus de RNA fita simples, que replica seu genoma no citoplasma do hospedeiro, onde também ocorre a tradução das proteínas virais. As proteínas virais são transportadas para a membrana plasmática, e ocorre o brotamento de partículas. Para inibir resposta imune no hospedeiro e permitir a continuidade de sua infecção, EBOV é capaz de codificar o cofator da polimerase EBOV VP35, que é inibidor e antagonista do IFN-1, além de suprimir o silenciamento de micro-RNA (via regulatória pós-traducional). O

EBOV também codifica a proteína VP24, que é incorporada em exossomos que destroem células imunes do hospedeiro.

Ao entrar no organismo do indivíduo, o EBOV tem como principal alvo os macrófagos e células dendríticas, que, após infectados, migram para os linfonodos (enquanto ocorre produção de vírions). A partir disso, com a resposta imune comprometida, a distribuição será sistêmica (JACOB *et al.*, 2020).

A desregulação do sistema imune, associada à infecção, leva à produção excessiva de citocinas, que são responsáveis por morte de linfócitos, que levam às principais manifestações clínicas da DVE - hipotensão, edema, CIVD e disfunção de múltiplos órgãos.

Manifestações clínicas

Durante os três primeiros dias de infecção, há febre inespecífica, que pode estar associada a cefaleia, mal-estar, mialgia e erupções cutâneas. Na primeira semana, há progressão para sintomas gastrointestinais, como vômitos e diarreia intensa. Também podem ser observados fenômenos hemorrágicos, como hemoptise ou hematêmese, melena e sangramento vaginal, e rabdomiólise (LETAFATI *et al.*, 2023).

Em resposta à hipotensão persistente e lesão renal (rabdomiólise ou destruição direta de células epiteliais tubulares), os pacientes também podem apresentar disfunção renal. As manifestações clínicas vão progredir de acordo com a carga viral.

Após 7 a 12 dias, a hipoperfusão e as hemorragias levam à disfunção de múltiplos órgãos. Alguns pacientes ainda podem apresentar manifestações neurológicas, como encefalopatia.

Diagnóstico

Para a doença causada pelo EBOV, além da apresentação clínica e avaliação de fatores de

risco (localização endêmica, por exemplo) (**Tabela 11.1**), são necessários testes específicos para fechar o diagnóstico.

Os testes realizados são os rápidos de detecção de antígeno viral, e os baseados em PCR. Alguns exemplos são: Plataforma de Caminho Duplo - Sistema de antígeno Ebola (Chembio - teste imunocromatográfico, que tem como alvo VP40), Teste SD Q Line Ebola Zaire Ag (SD Biosensor - teste de imunoprecipitação, que tem como alvo GP 1 e 2, NP e VP40), Kit RT-PCR em tempo real para Ebola (RT-PCR fluorescente em tempo real, que tem como alvo ácidos nucleicos), e *FilmArray Biothreat-E* (RT-PCR multiplex aninhado fluorescente, que tem como alvo ácidos nucleicos).

Tratamentos utilizados

O tratamento baseia-se no uso de anticorpos monoclonais, que juntamente com o suporte clínico intensivo, representam os métodos atuais mais promissores para reduzir a letalidade do Ebola, transformando o que antes era uma condição quase invariavelmente fatal em uma doença tratável em muitos casos (EL AYOUBI *et al.*, 2024).

Em relação aos anticorpos monoclonais, os dois tratamentos aprovados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela FDA são os anticorpos monoclonais mAb114 (Ebanga) e o REGN-EB3 (Inmazeb). Ambos funcionam inibindo a capacidade do vírus de infectar novas células. Em estudos clínicos, especialmente no Congo, o Inmazeb demonstrou reduzir significativamente as taxas de mortalidade em comparação a outras terapias. Estes anticorpos ajudam o sistema imunológico a eliminar o vírus com mais eficiência, sendo particularmente eficazes quando administrados nas fases iniciais da doença.

Além dos tratamentos com anticorpos, o manejo intensivo dos sintomas - incluindo a re-

posição de fluidos, eletrólitos, ventilação mecânica, diálise e tratamento de outras infecções - são essenciais, pois ajudam a estabilizar os pacientes e aumentam a eficácia da imunoterapia, sobretudo em pacientes em estados mais avançados da doença.

Mortalidade, tempo de internação e complicações

A mortalidade do Ebola é alta, especialmente em surtos sem acesso rápido e cuidados específicos. A taxa varia conforme o tratamento

e as condições locais, alcançando até 90% em alguns surtos. O tempo de internação depende da gravidade e da resposta do paciente, com complicações frequentes, como falência de múltiplos órgãos e infecções secundárias. Além disso, o surto de 2014-2016 demonstrou que apesar dos sistemas de saúde sobrecarregados enfrentarem sérios desafios, houve uma redução da mortalidade com o tratamento intensivo, estando relacionado ao suporte avançado disponível e bem realizado (KUPPALLI, 2024).

Tabela 11.1 Comparativo SSJ x DVE

| Aspecto | SSJ | DVE |
|---------------------------|--|---|
| Fisiopatologia | Reação imunológica frequentemente induzida por medicamentos (ex.: antibióticos, anticonvulsivantes) | Infecção pelo EBOV. |
| Transmissão | Não transmissível; reação individual. | Contato direto com fluidos corporais |
| Quadro Clínico | Pródromo infeccioso inespecífico que evolui em até 3 dias para manifestações mucocutâneas (erupções/bolhas) | Pródromo infeccioso inespecífico que já na primeira semana pode evoluir apresentando lesões cutâneas, acometimento gastrointestinal, repercussões hemorrágicas, e mais tardiamente lesão renal podendo até causar dano neurológico. |
| Diagnóstico | Apresentação clínica, história e evidência histológica. | Apresentação clínica, e testes laboratoriais: PCR, ELISA, isolamento viral |
| Tratamento | Internação e suporte além de cessação do fármaco Desença de ante (individualizar casos e considerar acrescentar outras medidas terapêuticas) | Imunoterapia com anticorpos monoclonais associada a suporte clínico intensivo. |
| Complicações | Principalmente septicemia, pneumonia, danos oculares permanentes e estenose vaginal em mulheres. | Falência de múltiplos órgãos e infecções secundárias. |
| Prognóstico e Mortalidade | Pode ser grave; risco de sequelas cutâneas e oculares; Mortalidade varia em torno de 10% | Mortalidade pode chegar a 90% em surtos a depender do acesso e condições do tratamento. |
| Prevenção | Evitar medicamentos desença de antes, atenção a histórico alérgico. | Isolamento, EPIs, vacinação em áreas endêmicas. |

CONCLUSÃO

A SSJ e a DVE representam graves ameaças à saúde pública, compartilhando características como a complexidade da fisiopatologia e a necessidade de abordagens multidisciplinares. O prognóstico de ambas as enfermidades está essencialmente relacionado ao diagnóstico precoce e manejo adequado em UTIs.

A SSJ e o Ebola ilustram a importância da pesquisa básica e clínica para o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico e tratamento. A identificação de biomarcadores precisos para a SSJ e o desenvolvimento de anticorpos monoclonais mais eficazes contra o Ebola são exemplos de avanços que podem transformar o manejo dessas doenças. Apesar dos avanços evidenciados, ainda existem lacu-

nas na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz estabelecido.

Nesse contexto e considerando o impacto social e econômico das enfermidades descritas, torna-se fundamental fortalecer a vigilância epidemiológica, promover a colaboração internacional e investir em ações de prevenção e controle.

Além disso, a complexidade do quadro e os diferentes desfechos associados reforçam a ne-

cessidade de novas abordagens terapêuticas e a importância de personalizar o tratamento, assim como torna indispensável a conscientização dos profissionais de saúde, com o objetivo de garantir um diagnóstico precoce e tratamento adequado. São medidas que podem impactar numa redução substancial da morbimortalidade, além de mitigar complicações corriqueiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHARLTON, O.A. *et al.* Toxic Epidermal Necrolysis and Steven–Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Advances in Wound Care*, v. 9, n. 7, p. 426, 2020. doi: 10.1089/wound.2019.0977.
- EL AYOUBI, L.W. *et al.* Recent advances in the treatment of Ebola disease: A brief overview. *PLOS Pathogens*, v. 20, n. 3, p. e1012038, 2024. doi: 10.1371/journal.ppat.1012038.
- HAIJAR, L.A. *et al.* *Medicina de Emergência: abordagem prática*. 18th ed. Barueri: Manole, 2024.
- HERTEN, P.-J. *et al.* The emergence of travel-related infections in critical care units. *Journal of Translational Internal Medicine*, v. 10, n. 4, p. 328, 2022. doi: 10.2478/jtim-2022-0042.
- JACOB, S.T. *et al.* Ebola virus disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 6, n. 1, p. 13, 2020. doi: 10.1038/s41572-020-0147-3.
- JI, Y.-J. *et al.* Clinical presentations and outcomes of patients with Ebola virus disease in Freetown, Sierra Leone. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 5, p. 101, 2016. <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0195-9>.
- KARAKUS, M. *et al.* Nutritional and metabolic characteristics of critically ill patients admitted for severe toxidermia. *Clinical Nutrition*, v. 42, n. 6, p. 859, 2023. doi: 10.1016/j.clnu.2023.04.006.
- KIRAN KUMAR, K.C. *et al.* Lamotrigine induced toxic epidermal necrolysis: A case report. *Annals of medicine and surgery*, v. 60, p. 468, 2020. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.036.
- KUPPALLI, K. Ebola: Ten years later—Lessons learned and future pandemic preparedness. *PLOS Global Public Health*, v. 4, n. 9, p. e0003662, 2024. doi: 10.1371/journal.pgph.0003662.
- LEE, H.Y. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico. 2024. In: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2024*.
- LETAFATI, A. *et al.* Ebola Virus disease: a Narrative Review. *Microbial Pathogenesis*, v. 181, p. 106213, 2023. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106213.
- LUCEY, D.R. New treatments for Ebola virus disease. *BMJ*, v. 366, p. l5371, 2019. doi: 10.1136/bmj.l5371.
- RIVITTI, E.A. *Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti*. Porto Alegre: Artes Médicas, 2014.