Síndrome de Stevens-Johnson associada a Sulfametoxazol e Trimetoprima em tratamento de acne: relato de caso

Stevens-Johnson Syndrome associated with Sulfamethoxazole and Trimethoprim in acne treatment: a case report

Alessander Ghizzi Alves[1], Isabelly Ferrari Vicente[1], Igor Comachio Favretto[1], Paulo Silas Beltrami[1], Bruno Vinicius Campestrini[1], Odirlei João Titon[1]

RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas raras e com alta morbimortalidade. A patogênese é desconhecida, mas sabe-se que há influência de fatores genéticos, imunológicos, dentre outros. As reações cutâneas são diferenciadas de acordo com a área de superfície corporal acometida: SSJ (≤10%), NET (≥30%) e SSJ sobreposta à NET (10-30%). A incidência global anual varia entre 2-7 casos por milhão de habitantes. Os principais fatores de risco incluem uso de determinados medicamentos, imunocomprometimento e predisposição genética. Trata-se de um estudo observacional e descritivo, baseado no relato de caso de uma paciente diagnosticada com SSJ. Paciente feminina, 28 anos, hígida, iniciou tratamento para acne com Sulfametoxazol e Trimetoprima e Espironolactona. Apresentou sintomas inespecíficos após 7 dias e, posteriormente, erupções cutâneas bolhosas e acometimento de mucosas. O tratamento incluiu suporte clínico e complementar, com cuidados semelhantes aos de pacientes queimados e corticoterapia. Paciente apresentou fatores atípicos para SSJ, porém o histórico medicamentoso e a evolução clínica foram ao encontro do diagnóstico. O tempo de suspensão do medicamento foi determinante para o prognóstico positivo. O tratamento com glicocorticoides segue controverso, o desfecho foi positivo neste caso. O reconhecimento precoce da SSJ e a interrupção imediata da droga desencadeante são fundamentais para reduzir morbimortalidade. O paciente precisa compreender a doença para evitar recidivas. O caso reforça a importância do diagnóstico precoce, da individualização do tratamento e do acompanhamento multidisciplinar.

Descritores: Hipersensibilidade a drogas; Síndrome de Stevens-Johnson; Combinação Trimetoprima e Sulfametoxazol.

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are rare skin reactions with high morbidity and mortality. Pathogenesis is unknown, but genetic, immunological, and other factors are known to play a role. Skins reactions are differentiated according to affected body surface area: SJS (≤10%), TEN (≥30%), and SJS-TEN overlap (10-30%). The global annual incidence ranges from 2 to 7 cases per million inhabitants. Main risk factors include the use of certain medications, immunosuppression, and genetic predisposition. This is an observational and descriptive study based on the case report of a patient diagnosed with SJS. Female patient, 28-years-old, healthy, started acne treatment with Sulfamethoxazole and Trimethoprim and Spironolactone. After seven days, she developed nonspecific symptoms, followed by blistering skin eruptions and mucosal involvement. Treatment included clinical and supportive care, similar to that of burn patients, along with corticosteroid therapy. The patient exhibited atypical factors for SJS, however, her medication history and clinical progression supported the diagnosis. The timing of drug discontinuation was crucial for a positive prognosis. The use of glucocorticoids remains controversial, but in this case, the outcome was favorable. Early recognition of SJS and the immediate discontinuation of the triggering drug are essential to reducing morbidity and mortality. Patients need to understand the disease to prevent recurrences. This case reinforces the importance of early diagnosis, individualized treatment, and multidisciplinary follow-up.

Keywords: Drug hypersensitivity; Stevens-Johnson Syndrome; Trimethoprim and Sulfamethoxazole drug combination.

[1] Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, PR.
Data de submissão: 18/03/2025. **Data de aceite:** 29/04/2025.
Autor correspondente: Alessander Ghizzi Alves. Rua Bahia, 835 - Vila Nova, Francisco Beltrão, PR, Brasil.
Telefone: (48) 998353616 - E-mail: alessanderghizzi@hotmail.com.
Fontes de Auxílio à Pesquisa: Todos os autores declaram não recebimento de fontes de auxílio à pesquisa.
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: O relato possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, pelo parecer de nº 7.199.504.

INTRODUÇÃO

No período entre guerras (1922), o cirurgião indiano Albert Stevens e o pediatra americano Frank Johnson descreveram dois casos de pacientes com síndromes caracterizadas por febre, erupções cutâneas, conjuntivite purulenta e inflamação de mucosas. Atualmente, esse quadro caracterizado pelos médicos é conhecido como SSJ.[1-3]

A SSJ e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas raras decorrentes de hipersensibilidade tipo IV, podendo ser fatais. A taxa de mortalidade chega a 5% na SSJ e a 30% na NET. A diferenciação dessas reações cutâneas se dá pela extensão da área de superfície corporal (SC) acometida, ou seja, a área corporal com descolamento epidérmico. Na SSJ, menos de 10% da área da SC é acometida e, na NET, mais de 30% da SC é acometida. Entre 10 e 30%, classifica-se como SSJ sobreposta à NET.[1,3]

A nível global, estima-se que a SSJ e a NET acometam de 2 a 7 pessoas por milhão/ano.[1] No Brasil, a SSJ tem incidência de 1,2 a 6 pessoas por milhão/ano e a NET de 0,4 a 1,2 pessoas por milhão/ano.[2] Essas reações cutâneas podem afetar qualquer pessoa com predisposição genética, sendo mais comuns em indivíduos acima dos 40 anos. A SSJ é mais frequente em homens, enquanto a NET ocorre mais em mulheres.[1,2] Em portadores de HIV, a incidência pode chegar a 1/1000.[3]

Há fatores de risco associados a essas reações cutâneas, como múltiplas comorbidades, polifarmácia, predisposição genética, imunossupressão e uso simultâneo de anticonvulsivantes e radioterapia.[3,4] Inúmeros medicamentos podem atuar como fatores desencadeantes, como os pertencentes às classes de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), antimicrobianos, anticonvulsivantes, antineoplásicos, antivirais, barbitúricos, diuréticos, medicamentos cardiovasculares e outros.[1-3] Os medicamentos correspondem de 50 a 80% dos casos de SSJ.[3]

A SSJ ocorre após 4 a 28 dias do primeiro uso da medicação e tem duração média de 4 semanas.[3] A exposição subsequente pode resultar na SSJ/NET em poucas horas. Essas reações cutâneas começam por sintomas inespecíficos como: febre, mal-estar, sintomas do sistema respiratório superior (SRS), dor em olhos e mialgia. Após 3 a 4 dias de evolução, pode haver erupções cutâneas bolhosas e erosões que acometem, principalmente, face, tronco e mucosas. Há o acometimento de pelo menos duas mucosas, sendo as principais: mucosa labial, oral, ocular, genital e anal.[1-3]

As complicações mais comuns de SSJ e NET são sepse e ceratoconjuntivite, já as sequelas são: hipo ou hiperpigmentação da pele (62,5%), distrofia de unhas (37,5%) e xeroftalmia (46%).[3,5-7] O SCORTEN é um escore que avalia o prognóstico de pacientes com NET. Ele apresenta fatores como: idade >40 anos, presença de doença maligna, frequência cardíaca >120bpm, descolamento da epiderme >10%, ureia >28mg/dL, glicose >252mg/dL e bicarbonato >20mg/dL, sendo que quanto mais fatores forem destacados, pior será o prognóstico.[1,3,5]

O diagnóstico é clínico e a biópsia pode ser útil para diferenciar de outras condições.[3] O tratamento é tempo-dependente do diagnóstico e da interrupção das possíveis drogas causadoras. Medidas básicas de suporte, como hidratação, controle da temperatura corporal e de eletrólitos, manejo de via aérea e prevenção da perda de líquidos e infecção, destacam-se como intervenções importantes.[1-3]

Conhecer os pródromos e destacar que a doença pode acometer qualquer paciente é fundamental para profissionais da saúde. O diagnóstico precoce e o início do tratamento do paciente portador da SSJ tornam-se necessários para reduzir a morbimortalidade e garantir bom prognóstico.

METODOLOGIA

Estudo observacional, descritivo, do tipo relato de caso de uma paciente diagnosticada com Síndrome de Steven-Johnson. A coleta de dados foi realizada no Hospital Regional do Sudoeste Walter Alberto Pecoits, na cidade de Francisco Beltrão, no estado do Paraná. O acesso aos prontuários eletrônico e físico da paciente foi realizado após a coleta da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O relato possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIOESTE, pelo parecer de nº 7.199.504.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 28 anos, branca, negou: comorbidades, cirurgias prévias, internamentos recentes e alergia a medicamentos. Faz uso de anticoncepcional oral (ACO) diariamente. Em 25/06/2024, iniciou tratamento devido à acne em face e costas, com sulfametoxazol + trimetoprima e espironolactona (primeira vez em contato com tais medicamentos).

Após uma semana de tratamento, paciente referiu mialgia, astenia, odinofagia e eritema malar bilateralmente, sendo o primeiro dia de sintomas. No dia seguinte, paciente evoluiu com máculas eritematosas/acastanhadas confluentes com bordas mal definidas em região cervical anterior, antero-superior de tórax

e angioedema labial. Buscou atendimento médico, no qual foi receitado anti-histamínico, não havendo melhora do quadro.

Nos próximos 3 dias, surgiram lesões bolhosas com conteúdo seroso em região posterior de braço esquerdo (Figura 1) e região cervical anterior. No restante do corpo havia lesões maculopapulares eritematosas/acastanhadas. Buscou atendimento médico com dermatologista, 5° dia de sintomas, a qual suspendeu o tratamento para acne, iniciou hidrocortisona 100mg de 8/8 horas e encaminhou-a ao hospital. Em seu exame laboratorial admissional, os principais resultados foram: Hb 11,9g/dL; PCR 42mg/L.

Nos próximos dois dias, teve episódios de febre, surgimento de lesões erosivas e exulceradas com crosta hemática e necrótica em mucosa oral (Figura 2) e hiperemia conjuntival sem secreção. Houve piora da odinofagia e das lesões bolhosas - em membros superiores (MMSS) bilateralmente e região anterosuperior de tórax. O rompimento das bolhas gerava descolamento de epiderme e dor que aliviava ao uso de compressa úmida com soro fisiológico (SF) 0,9% e opioide fraco.

No 10° dia de sintomas, houve surgimento de lesões bolhosas em mucosa vaginal, disúria (melhora ao uso de anestésico local antes das micções) e evolução das lesões em mucosa labial (Figura 3). Nos olhos, turvação visual, conjuntivite com secreção mucoide e angioedema periorbital (Figura 4), sendo referenciada ao hospital com serviço de oftalmologia.

Figura 1. Lesões eritemato-acastanhadas e bolhosas em braço esquerdo.

Figura 2. Lesões erosivas e exulceradas com crosta hemática e necrótica em mucosa oral.

Figura 3. Lábios no 10° dia, lesões necróticas e com crosta hemática, angioedema, limitando abertura bucal.

Figura 4. Orbita Esquerda. Diminuição da abertura ocular, secreção mucoide abundante, angioedema.

Na admissão em outro hospital, no 10° de evolução, paciente com as lesões já descritas, sinais vitais estáveis, afebril, em regular estado geral, desidratada +/+4, foi submetida a tomografia de tórax, de abdome, urocultura, hemocultura e exames laboratoriais gerais, os quais estavam sem particularidades, além de PCR 42mg/L, VHS 60 mm; K+ 3,4mEq/L; Hb 10,9g/dL; Ht 33%. Não foi localizado foco infeccioso. Com isso, a equipe escalonou a corticoterapia com metilprednisolona 500mg/dia por três dias, manteve a paciente em isolamento reverso, em quarto aquecido, com monitoramento da temperatura e não invasivo de diurese.

No 11° dia, surgiram lesões bolhosas em região plantar, bilateralmente, prejudicando a deambulação, prescrito enoxaparina. Houve melhora gradual dos sinais e sintomas nos próximos três dias, com recuperação clínica significativa e preservação de hábitos fisiológicos, recebendo alta no 14° dia de doença para cuidados ambulatoriais com dermatologia, oftalmologia e psicologia. Laboratoriais de alta hospitalar: Hb: 9,3g/dL; Ht: 28,8; Leucócitos: 10.400/mm^3; K: 3,2mEq/L, sem demais particularidades.

DISCUSSÃO

Paciente feminina, com idade inferior a 40 anos, sem comorbidades, em uso apenas de ACO e imunocompetente. Negou históricos familiar e pessoal relacionados à SSJ/NET. Tais fatores se diferem ao perfil epidemiológico mais prevalente da SSJ, porém, cabe ressaltar que a síndrome pode atingir qualquer pessoa com predisposição genética.[1-3]

A SSJ/NET tem sintomas iniciais inespecíficos como: febre, odinofagia, tosse e queimação ocular, que ocorrem de 4 a 28 dias após o início da medicação.

Em 3 a 4 dias de evolução, podem surgir erupções cutâneas bolhosas e erosões, as quais acometem principalmente face, tórax e mucosas.[1-3] No caso clínico, os acontecimentos iniciais foram ao encontro do que se espera na literatura. A paciente teve sintomas inespecíficos uma semana após iniciar tratamento para acne. No terceiro dia pós-pródromos, iniciou lesões bolhosas em região anterossuperior de tórax e região posterior de braço esquerdo. Fato associado aos pródromos e histórico de uso de antibiótico que corroborou o diagnóstico de SSJ (até 10% de SC acometida).[1-4]

O mecanismo patogênico da SSJ/NET não é bem estabelecido, mas sabe-se que há relação com hipersensibilidade tipo IV e fatores genéticos.[2,3] Há alelos relacionados à predisposição a SSJ/NET, como HLA - B12, HLA - A29 e HLA - DR7 após utilização de sulfonamidas.[4] Com o exposto, o paciente deve ser educado quanto a sua condição, pois numa reexposição há pior desfecho.[5] O uso de pulseira/colar médico pode ser útil para alertar o profissional de saúde. Não é recomendado utilizar medicamento semelhante ao causador da síndrome (classe e estrutura química do medicamento). Os familiares próximos podem ter a mesma reação ao utilizar o medicamento desencadeante.[1,5]

Após o diagnóstico, necessita-se identificar rapidamente a substância causadora da síndrome e sua suspendê-la.[7] Tal fato está diretamente relacionado ao melhor prognóstico do paciente.[2,7] O bom desfecho não possui associação ao tipo de droga, dose utilizada ou comorbidade como HIV, mas sim ao tempo de suspensão (Odds Ratio [OR]=0,69 para cada dia). Medicamentos com meia-vida mais longa aumentam a mortalidade (OR=4,9).[6]

O tempo médio de início das manifestações cutâneas até a interconsulta com dermatologista e o diagnóstico em hospital quaternário foi de 6 dias em estudos publicados na Revista Brasileira de Dermatologia e no Jornal Internacional de Dermatologia.[8,9] No caso clínico, o tempo foi de 5 dias, o que fornece melhor chance de desfecho favorável à paciente.

Os medicamentos que possivelmente causaram a reação na paciente foram espironolactona e/ou sulfametoxazol + trimetoprima. Não há evidência na literatura sobre SSJ/NET desencadeada por espironolactona. Não foi encontrada evidência científica sobre interação medicamentosa entre essas classes. Portanto, o medicamento que desencadeou a síndrome foi o antibiótico. No caso clínico, imediatamente no diagnóstico, foi suspenso o tratamento para acne.[1-10]

A literatura mostra que as drogas mais associadas à SSJ/NET são: alopurinol, amoxicilina, barbitúricos, carbamazepina, lamotrigina, nevirapina, piroxicam, sulfadiazina, sulfametoxazol + trimetoprima, dentre outros.[2,3,10] Há divergência quanto as principais classes medicamentosas desencadeantes da síndrome, sendo os antibióticos e os anticonvulsivantes os mais frequentemente implicados.

Estudo brasileiro realizado com 219 casos de farmacodermia identificou 75 como graves, dos quais 36,6% foram desencadeados por antibióticos e 10% por anticonvulsivantes.[9] Por outro lado, outro estudo nacional com 298 casos de farmacodermia demonstrou os anticonvulsivantes como principais causadores de farmacodermias graves 40,4%, seguidos dos antibióticos 22,8%.[10]

O tratamento da SSJ/NET se baseia, principalmente, na identificação e suspensão imediata da droga causadora e em medidas de suporte, como cuidados para promover a reepitelização; evitar desidratação,

hipotermia e infecções; manejo de via aérea, dentre outros. Nos casos de SSJ/NET, principalmente, NET, recomenda-se que o tratamento seja feito em centro de queimados.[4] Tratamentos com corticosteroides são mais utilizados em SSJ e SSJ sobreposta a NET, já imunoglobulina e ciclosporina são mais utilizados em NET. O uso desses fármacos, dentre outros tratamentos adjuvantes, deve ser individualizado e analisado caso a caso.[2,4,6]

A administração de glicocorticoides ainda gera muito debate. Esses medicamentos aumentam o risco de sepse, catabolismo de proteínas e diminuem a taxa de reepitelização. Alguns estudos associaram a administração de corticoides com aumento da morbimortalidade em pacientes com NET, principalmente quando ocorre por períodos prolongados.[2,4,6]

Em outras pesquisas, melhores desfechos foram associados à administração de doses altas de glicocorticoides no início dos sintomas de SSJ/NET. Em doses baixas, conforme esses estudos, o OR=0,9, já em doses altas (média de 250mg de prednisona por dia), o OR=0,2.[6] Apesar das controvérsias em relação ao uso de glicocorticoides, a recomendação é de que sejam administrados em altas doses. O tratamento deve ser iniciado em até 48 horas após o início das manifestações cutâneas (bolhosas), com administração de prednisona na dose de 2mg/kg/dia, ou quantidade correspondente de prednisolona ou metilprednisolona, por um período de 4 a 7 dias. A droga é contraindicada se há foco infeccioso.[2,4,6]

As complicações mais comuns na SSJ e NET são sepse e ceratoconjuntivite.[3,5,6] A sepse é a principal causa de evolução para óbito. Apesar disso, não é recomendado o uso de antibioticoterapia sistêmica profilática. Vale ressaltar que os antibióticos, em muitos estudos, foram os principais causadores da síndrome. Para evitar infecção, é necessário haver manuseio estéril do paciente, bem como isolamento reverso. Além disso, precisa-se solicitar exames laboratoriais rotineiramente com a finalidade de excluir foco infeccioso - hemocultura, urocultura, dentre outros. Antibióticos tópicos como sulfadiazina de prata são evitados pela relação da sulfadiazina com a síndrome.[6]

O tempo de internamento de SSJ/NET em casos sem intercorrência varia de 2 a 4 semanas.[4] No caso clínico, a paciente recebeu os cuidados mencionados no parágrafo anterior, teve disponível todo o suporte de um paciente queimado associado à recomendação de não expor a outro possível desencadeante da síndrome sem a devida necessidade. A paciente ficou 11 dias em internamento hospitalar, não houve complicações secundárias e o tempo de internamento foi abaixo do discutido.

A SSJ e a NET são condições graves e raras que demandam abordagem multidisciplinar para manejo adequado. Essas síndromes, geralmente, são desencadeadas por determinados medicamentos, apresentam alta morbimortalidade, o que torna importante o diagnóstico precoce, a rápida identificação e suspensão do medicamento desencadeante.

Os mecanismos fisiopatológicos da doença envolvem múltiplos fatores que não são esclarecidos. O manejo adequado é baseado, principalmente, na suspensão do agente causador e na terapia de suporte. Em um segundo plano do manejo, o tratamento medicamentoso adjuvante é recomendado a depender do caso. Os estudos com imunoglobulina intravenosa, corticosteroides e inibidores de necrose tumoral, dentre outros, como tratamento adjuvante, precisam de mais pesquisas para obter mais evidências e protocolos específicos.

O paciente precisa estar orientado sobre a situação da doença e repassar as informações aos familiares próximos a fim de evitar novos episódios. Em caso de recidiva, as lesões serão mais agressivas e o paciente pode ter, inclusive, anafilaxia. Portanto, a comunicação e o esclarecimento são fatores importantes para reduzir casos de recidiva e/ou casos em familiares.

Dessa forma, é importante investir em pesquisas que esclareçam a fisiopatologia da SSJ/NET, bem como tragam mais evidências às terapêuticas adjuvantes, o que visa reduzir a taxa de morbimortalidade. A colaboração entre profissionais da saúde, instituições de pesquisa, de saúde e órgãos reguladores é imprescindível na progressão do conhecimento sobre essas síndromes.

REFERÊNCIAS

1. French LE. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Our Current Understanding. Allergol Int. 2006; 55(1):9-16.
2. Vieira NAS, Cisne FIM, Magalhães FM, Nogueira VMG, Oliveira MAS. Síndrome de Stevens-Johnson: revisão integrativa. Rev Sustinere. 2021; 9(1):96-107.
3. Wong A, Malvestiti AA, Hafner M de F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. Rev Assoc Med Bras. 2016; 62(5):468-73.
4. Yamamoto AJ, Andrade HS, Colares CA, Evangelista VL. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: Patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico. Braz. J. Implantol. Health Sci. 2024; 6(10):980-99.
5. Oakley AM, Krishnamurthy K. Stevens-Johnson Syndrome. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado em 11 Mar 2025]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323/.
6. Lee HY. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: tratamento, prognóstico e sequelas a longo prazo. Em: UpToDate, Adkinson NF Jr (Ed), Wolters Kluwer. [citado em 11 Mar 2025]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-management-

prognosis-and-long-term-sequelae?search=Stevens-Johnson%20syndrome%20and%20toxic%20epidermal%20necrolysis%3A%20Management%2C%20prognosis%20and%20long-term%20sequelae%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.

7. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:39.
8. Botelho LF, Porro AM, Enokihara MM, Tomimori J. Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. Int J Dermatol. 2016; 55(4):e198-203.
9. Martins JC, Seque CA, Porro AM. Clinical aspects and therapeutic approach of drug-induced adverse skin reactions in a quaternary hospital: a retrospective study with 219 cases. An Bras Dermatol. 2022; 97(3):284-90.
10. Grando LR, Schmitt TA, Bakos RM. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. An Bras Dermatol. 2014; 89(5):758-62.