

## USO DE GLICOCORTICOIDES EM CASOS DE SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA NO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - MARÇO DE 2007 A AGOSTO DE 2014

Mariana Palazzo Carpena<sup>1</sup>, Bruna Maggioni Buseti<sup>2</sup>, Camila Britto Rodrigues<sup>2</sup>, Lílian Moraes Ferreira<sup>2</sup>, Paola Cavalheiro Herbstrith<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica Endocrinologista, preceptora da Residência de Medicina Interna/Specialist in Endocrinology and Responsible for the Residency in Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup>Médica Especialista em Medicina Interna/Specialist in Internal Medicine, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

**RESUMO – Introdução:** A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são reações cutâneas severas, associadas a lesões mucosas e comprometimento sistêmico. Os glicocorticoides foram empregues por muitos anos no tratamento da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, mas não há evidências que sustentem esta conduta. **Objetivo:** Avaliação da mortalidade em casos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica em um grupo de pacientes que fez uso de glicocorticoides sistêmico e em outro grupo não fez uso. **Objetivo secundário:** Descrição da população estudada; avaliação de infecção secundária e complicações extra-cutâneas nos dois grupos de pacientes. **Material e Métodos:** Coorte retrospectiva de pacientes avaliados por meio de consultorias solicitadas ao Serviço de Dermatologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, bem como pelo diagnóstico na internação ou óbito, durante o período de Março de 2007 a Agosto de 2014. **Resultados:** Mortalidade foi de 63.2% no grupo que usou corticoide e 9,1% no grupo que não usou corticoide, com *p* valor de 0,005 (IC 95% 1.79-163.8). Análise multivariada ajustada pelo SCORTEN demonstrou apenas uma tendência, com *odds ratio* para mortalidade no grupo de pacientes que usou glicocorticoides sendo de 7.38 (IC 95% 0.87-161.43) e *p* valor de 0.06. **Conclusão:** Este estudo sugere uma tendência de malefício relacionado ao uso de glicocorticoides para o tratamento dessas doenças, principalmente no que diz respeito à mortalidade.

**PALAVRAS-CHAVE –** Brasil; Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; Glicocorticoides.

## GLUCOCORTICOID USE IN STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS CASES IN HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO - MARCH 2007 TO AUGUST 2014

**ABSTRACT – Introduction:** Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe skin reactions associated with mucosal lesions and systemic involvement. Glucocorticoids were used for many years in the treatment of Stevens-Johnson syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis, but there is no evidence to support this approach. **Objective:** Assessment of mortality in Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis cases in a group of patients that used systemic glucocorticoids and another group who did not. **Secondary objective:** Description of the study population; review of secondary infection and extra-cutaneous complications in both groups of patients. **Material and Methods:** Retrospective cohort of patients selected by consulting requested to the Dermatology Service of the Hospital Nossa Senhora da Conceição, as well as the diagnosis at admission or death, during the period March 2007 to August 2014. **Results:** Mortality rate was 63.2% in the group that used corticosteroids and 9.1% in the group that did not use steroids, with *p* value 0.005 (95% CI 1.79-163.8). Multivariate analysis adjusted for SCORTEN showed only a trend for harm, with an *odds ratio* for mortality in patients who used glucocorticoids being of 7:38 (95% CI 0.87-161.43) and *p* value 0.06. **Conclusion:** This study suggests a trend for harm associated with glucocorticoids use for treatment of these diseases, especially in regard to mortality.

## Artigo Original

**KEY WORDS** – Adrenal cortex hormones; Brazil; Stevens-Johnson syndrome.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

*No conflicts of interest.*

**Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

*No sponsorship or scholarship granted.*

**Aprovação Ética/Ethics Approval:** Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

Recebido/Received - Março/March 2015; Aceite/Accepted – Abril/April 2015

### Correspondência:

Dr.<sup>a</sup> Lillian Moraes Ferreira

Rua André Punte, 92, apartamento 33. Bairro Independência

CEP: 90035-150, Porto Alegre/RS, Brasil

E-Email: lillian\_mferreira@hotmail.com

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações cutâneas severas,<sup>1</sup> sendo decorrentes do uso de medicações em aproximadamente 70% dos casos.<sup>2</sup> Existem mais de 200 drogas relatadas na literatura como causa de SSJ e NET.<sup>2</sup> Ambas as doenças podem apresentar-se com uma variedade de lesões primárias de pele, incluindo manchas ou máculas eritematosas ou violáceas, lesões em alvo atípicas, bolhas, erosões e franca necrose da pele. Pacientes com SSJ tem menos de 10% da área de superfície corporal afetada, enquanto a NET é definida com comprometimento maior do que 30% da área de superfície corporal. A sobreposição de SSJ e NET ocorre em pacientes que possuem 10 a 30% da superfície corporal acometida. Em todas essas existe o comprometimento de mucosas.<sup>1</sup> A NET também pode envolver órgãos que são recobertos por epitélio escamoso estratificado, como olhos, cavidade oral, esôfago e vagina. Ocorre em pacientes de todas as idades e é mais comumente vista em imunossuprimidos, infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), portadores de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES), colagenoses e em pacientes que apresentam neoplasias malignas subjacentes.<sup>3</sup> Um pior prognóstico se correlaciona com idade avançada, múltiplas comorbidades e maior extensão de envolvimento da pele.<sup>2</sup> As taxas de mortalidade podem chegar a 10% na SSJ e a 30% na NET.<sup>4</sup>

Na tentativa de dimensionar a gravidade da doença e prever mortalidade foi criado, em 2000, o score SCORTEN (*Severity of Illness Score for Toxic Epidermal*

*Necrosis*)<sup>5,6</sup> que deve ser aplicado dentro de 24 horas da admissão do paciente e refeito dentro de 3 dias da mesma de modo a otimizar o valor preditivo desta ferramenta.<sup>5,7</sup> Tal escore leva em consideração sete parâmetros clínicos: idade maior que 40 anos, frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto, presença de câncer ou malignidade hematológica, acometimento da epiderme que represente mais de 10% da superfície corporal no primeiro dia da aplicação do escore, nível sérico de uréia maior que 28mg/dL, glicemia maior que 252mg/dL, e bicarbonato menor que 20mEq/L. É fornecido 1 ponto para cada item encontrado, sendo que a mortalidade aumenta a cada ponto adicional. Por exemplo, a pontuação de cinco ou mais itens prediz uma mortalidade de cerca de 90%.<sup>5</sup> Em geral, o SCORTEN é aceito como um bom preditor de mortalidade e serve, também, como importante ferramenta para facilitar a comparação entre séries de casos em estudos clínicos.<sup>8</sup>

Existe ainda um grande debate a respeito do tratamento ótimo para NET e SSJ. Entretanto, certos aspectos do cuidado dos pacientes são essenciais: identificação da medicação responsável (com interrupção precoce desta) e transferência breve para unidade de queimados para manejo agressivo das lesões de pele.

Os glicocorticoides (GC) foram empregados por muitos anos no tratamento da SSJ/NET, mas não há evidências que apoiem o uso destes. Entre os estudos publicados nos últimos 15 anos, nenhum foi estatisticamente significativo para avaliar redução de mortalidade relacionada ao uso de corticoide, quando comparado apenas com suporte clínico otimizado.

O objetivo do presente estudo é avaliar a mortalidade em pacientes diagnosticados com SSJ/NET no Hospital Nossa Senhora da Conceição no período de março de 2007 a agosto de 2014, comparando o grupo que fez uso de glicocorticoides com grupo que não fez uso de glicocorticoides.

Os objetivos secundários são descrever as características da população com SSJ/NET; avaliar infecção secundária e complicações extra-cutâneas no grupo que fez uso de glicocorticoides e no grupo que não fez uso de glicocorticoides.

### MATERIAL E MÉTODOS

Estudo realizado a partir de pesquisa desenvolvida no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, cujo delineamento é retrospectivo comparativo com utilização de dados secundários.

Foram incluídos no estudo pacientes avaliados por meio de consultorias solicitadas ao Serviço de Dermatologia, bem como, pelo diagnóstico de causa de internação / óbito (patologias de CID 10: L51.1 e L51.2), durante o período já descrito.

Como critérios de exclusão, foi considerado o uso de corticoesteroides previamente ao desenvolvimento dos sinais e sintomas de Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica; além dos pacientes que, após avaliação pelo profissional do serviço de Dermatologia, tiveram o diagnóstico descartado.

A amostra foi calculada baseada em dados encontrados na literatura em relação à diferença de mortalidade entre grupos, assumindo-se uma diferença de 22%. Para se obter um poder estatístico de 80% e nível de significância de 0.05, foi utilizado o programa WINPEPI, sendo necessária a inclusão de 322 pacientes (161 em cada grupo).<sup>9</sup>

A coleta de dados foi realizada através de pesquisa no prontuário eletrônico do Hospital Nossa Senhora da Conceição, acessando o sistema de consultorias do Serviço da Dermatologia para pacientes internados no período de março de 2007 a agosto de 2014, bem como pela busca dos CID10: L51.1 e L51.2 no momento da alta hospitalar/óbito de pacientes durante este mesmo período. Para cada paciente incluído, foi preenchido um questionário.

Em relação à análise estatística, o banco de dados foi estruturado no software JMP 9.0. Foram realizadas análises univariada e multivariada. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram avaliadas pelos testes paramétricos Anova ou Teste T (*Student*); As com distribuição não normal foram analisadas utilizando-se o teste de *Kruskal-Wallis*. Para as variáveis qualitativas foram utilizados os testes de  $\chi^2$  ou o teste exato de *Fisher*.

### RESULTADOS

#### Perfil dos pacientes

Após a coleta de dados, os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação, quais sejam: grupo de pacientes que fez uso de GC sistêmicos durante o curso da doença e grupo de pacientes que não fez uso de GC. O tipo de corticoesteróide administrado, dose e período de tratamento não estão contemplados neste estudo, visto que muitos dos pacientes incluídos apresentaram choque séptico na evolução da doença, sendo realizada alteração no tipo e dose do medicamento, além de prolongar o uso devido ao quadro de sepse. O perfil dos pacientes (Tabela 1) foi semelhante entre os dois grupos na maioria dos critérios estudados, com mediana de idade de 47 anos no grupo que usou corticoide [intervalo interquartil (IIQ) 42-65 anos] e 54 anos no grupo que não usou corticoide (IIQ 36-58 anos), com p valor 0.514. No grupo que usou corticoide, 63%

Tabela 1 - Perfil dos pacientes por grupo de estudo.

CARACTERÍSTICA	GRUPO CORTICOIDE	GRUPO NÃO-CORTICOIDE	P VALOR
Idade (Mediana, IIQ)	47 (42-65)	54 (36-58)	0.514
Sexo masculino (%)	12 (63%)	9 (82%)	0.270
HIV (%)	7 (37%)	5 (45%)	0.930
LES	0	0	-
TMO	0	0	-
SCORTEN (Mediana, IIQ)	3 (2-5)	1.5 (1-2.25)	0.018

## Artigo Original

dos pacientes eram do sexo masculino, enquanto no grupo que não usou corticoide, 82% eram do sexo masculino,  $p$  valor de 0.270. Quanto à presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV), no grupo que fez uso de GC, 37% apresentavam o vírus, enquanto no grupo que não fez uso de GC, 45% eram portadores de HIV, com  $p$  valor 0.930. Em ambos os grupos, não havia pacientes com diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ou que haviam sido submetidos a Transplante de Medula Óssea (TMO) previamente. Apenas o critério SCORTEN mostrou diferença estatisticamente significativa, com mediana de 3 no grupo que usou corticoide (IIQ 2-5) e de 1.5 no grupo que não usou corticoide (IIQ 1-2.25), com  $p$  valor de 0.018.

### Causas identificadas

Dentre os medicamentos identificados como possíveis desencadeadores da doença nos pacientes, Fenitoína e Sulfonamidas foram os mais frequentes (Tabela 2).

Tabela 2 - Possíveis causas identificadas.

POSSÍVEL CAUSADOR	FREQUÊNCIA (N)	%
Fenitoína	4	14
Sulfonamidas	3	10
Alopurinol	2	7
Carbamazepina	2	7
Dipirona	2	7
Fenobarbital	2	7
Abacavir	1	3
AINEs	1	3
Amoxicilina	1	3
Atazanavir	1	3
CHAD	1	3
Penicilina Benzatínica	1	3
Outras	9	30

### Análise univariada

Quando comparados os desfechos mortalidade, infecção secundária e complicações extracutâneas entre os grupos de estudo em análise univariada (Tabela 3), o único desfecho que apresentou significância estatística foi mortalidade, sendo de 63.2% no grupo que usou

Tabela 3 - Análise univariada para predição de desfechos entre os grupos.

DESFECHOS	GRUPO CORTICOIDE	GRUPO NÃO-CORTICOIDE	P VALOR (IC 95%)
Mortalidade	63.2%	9.1%	0.005 (1.79-163.8)
Infecção secundária	94.7%	80%	0.267 (0.35-57.1)
Complicações extracutâneas	80%	77.8%	0.640 (0.15-8.59)

corticoide e 9,1% no grupo que não usou corticoide, com  $p$  valor de 0.005 (IC 95% 1.79-163.8). Infecção secundária ocorreu em 94,7% dos pacientes que fizeram uso de GC e 80% nos pacientes que não fizeram uso, com  $p$  valor de 0.267 (IC 95% 0.35-57.1) e complicações extracutâneas ocorreram em 80% dos pacientes do grupo corticoide e 77,8% dos pacientes do grupo não-corticoide,  $p$  valor de 0.640 (IC 95% 0.15-8.59).

### Causas de óbito

Conforme o resultado da revisão do prontuário dos pacientes que evoluíram a óbito, a causa mortis (Tabela 4) mais frequentemente citada foi Septicemia não especificada (CID10 A41.9), em 41,7% dos pacientes, seguida por Necrólise Epidérmica Tóxica (CID10 L51.2) e Doença pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) não especificada (CID10 B24), em 16,7% dos pacientes cada.

Tabela 4 - Causas de óbito.

CAUSA DO ÓBITO (CID 10)	FREQUÊNCIA (N)	%
Septicemia não especificada (A41.9)	5	41.7
Necrólise Epidérmica Tóxica (L51.2)	2	16.7
Doença pelo HIV não especificada (B24)	2	16.7
Septicemia por Candida (B37.7)	1	8.3
Choque não especificado (R57.9)	1	8.3
Fasceite não classificada em outra parte (M72.5)	1	8.3

### Análise Multivariada

Tendo em vista que obtivemos significância estatística para o desfecho mortalidade com a análise univariada, realizamos então a análise multivariada

**Tabela 5 - Modelo Multivariado para predição de mortalidade em pacientes com SSJ ou NET que usaram glicocorticoide ajustado pelo SCORTEN.**

VARIÁVEL	OR (IC 95%)	P VALOR
Uso de glicocorticoide	7.38 (0.87 – 161.43)	0.06
SCORTEN	1.77* (1.02 – 3.8)	0.03

\*por unidade adicional do SCORTEN

ajustada pelo SCORTEN (Tabela 5), na tentativa de confirmar a significância estatística, o que não ocorreu, demonstrando apenas uma tendência, com *odds ratio* (OR) para mortalidade no grupo de pacientes que usou GC sendo de 7.38 (IC 95% 0.87-161.43) e p valor de 0.06.

### DISCUSSÃO

Corticoesteroides inibem uma ampla variedade de processos intracelulares modificando a resposta imune e inflamatória e têm sido utilizados para manejo de SSJ e NET há mais de 30 anos.<sup>9</sup> Alguns relatos mostram benefício com o uso dos mesmos. No entanto, a preponderância de opiniões na literatura sustenta que os corticoesteroides devem ser evitados.<sup>5</sup>

Alguns relatos de caso e pequenas séries de pacientes sugerem que corticoides sistêmicos contribuem para redução na taxa de mortalidade, sem aumento da duração da doença. Outras investigações não evidenciaram diferenças nas taxas de mortalidade e complicações infecciosas nos pacientes que vinham em uso de glicocorticoides comparados com aqueles que não os usavam.<sup>6</sup>

Alguns estudos mostram que, em condições restritas, altas doses (orais ou parenterais) de dexametasona, prednisona ou prednisolona podem ser administradas na admissão, porém não devem ser usadas por mais de 48 horas, pois tratamentos mais prolongados estão associados com um aumento dramático na mortalidade e morbidade por NET. Além disso, quando mais de 20% da superfície corporal está envolvida, terapia com corticoesteroides é contra-indicada devido aumento no risco de sepse.<sup>6</sup>

No entanto, um estudo retrospectivo recente, baseado em uma ampla coorte de pacientes, o EuroSCAR, mostrou uma tendência a um efeito benéfico.<sup>10</sup>

Os resultados encontrados no presente estudo são desfavoráveis à utilização de glicocorticoides no curso de SSJ e NET, indo ao encontro da literatura atual, na qual há predomínio de opiniões contra o seu uso.

A análise multivariada para predição de mortalidade em pacientes com SSJ ou NET que usaram glicocorticoides ajustada pelo SCORTEN evidenciou tendência a aumento da mortalidade nesse grupo, OR 7,38 (0,87-161,43) *p* 0,06. Esse resultado é semelhante aos encontrados em outros estudos já publicados como, por exemplo, o estudo de *Helebian et.al* de 1986 (mortalidade de 66% vs. 33%), o de *Kelemen et al* de 1995 (mortalidade de 50% vs. 3%) e o de *Yang et al* de 2009 (mortalidade de 27% vs. 16,7%).<sup>9</sup>

Os estudos supracitados, a exemplo do atual, são retrospectivos e com amostra pouco representativa, demonstrando assim a limitação da análise dessas patologias e seu tratamento devido sua baixa incidência na população em geral.

Outro ponto importante a ser discutido é a concordância das principais drogas causadoras de SSJ e NET, encontradas no estudo, em comparação com as já consagradas. As drogas descritas na literatura são representadas, principalmente, por sulfonamidas, anticonvulsivantes aromáticos (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), AINES, alopurinol e outros antibacterianos.<sup>6</sup> Assim, as mais notórias causas identificadas no atual trabalho foram fenitoína e sulfonamidas, seguidas de alopurinol, carbamazepina, dipirona e fenobarbital.

Além disso, é importante salientar que a alta prevalência de HIV entre os pacientes do estudo é compatível com as fontes literárias que afirmam que o risco de desenvolver erupções por drogas e NET é considerado aumentado em pacientes com HIV, com incidência de 1 para 1000 pessoas-ano.<sup>11</sup> Esse fenômeno pode ser explicado, em parte, por uma maior exposição a drogas com risco elevado em pacientes com HIV. Porém, a própria infecção pelo HIV pode predispor ao desenvolvimento de NET, bem como de erupções por drogas em geral.<sup>11</sup>

### CONCLUSÃO

O uso de glicocorticoides no tratamento de SSJ/NET é um assunto bastante debatido e ainda permanece controverso na literatura. Os resultados do presente trabalho mostraram-se desfavoráveis ao uso destes, indo ao encontro de outros trabalhos recentes. Houve aumento da infecção secundária e complicações extracutâneas relacionadas ao uso da medicação, sem

## Artigo Original

alcançar significância estatística, além de demonstrar uma tendência ao aumento da mortalidade.

Devido à baixa prevalência destas patologias, planejamos dar seguimento ao trabalho nos próximos anos, contemplando detalhes como tipo e dose dos glicocorticoides e duração do uso destes, ampliando a amostra e visando, dessa forma, torna-lo um estudo mais completo e de significância estatística.

### BIBLIOGRAFIA

1. Scott W, Cotliar J. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Therap.* 2011; 24: 207-18.
2. Knowles S, Shear NH. Clinical risk management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Therap.* 2009; 22:441-51.
3. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66:995-1003.
4. Longo DL, editor. *Medicina Interna de Harrison*. 18. ed. Porto Alegre: AMGH; 2013.
5. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:181-200.
6. Paquet P, Piérard GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf.* 2010; 33:189-212.
7. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment" *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:187-e1.
8. Ousmane F, Roujeau JC. Treatment of Epidermal Necrolysis with High-Dose Intravenous Immunglobulins (IVIg). *Drugs.* 2005; 65:2085-90.
9. Roland G, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med.* 2011; 39:1521-32.
10. Lee, Haur-Yueh, and Wen-Hung Chung. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13:330-6.
11. Bachot N, Roujeau. JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol journal of clinical dermatology.* 2003; 4:561-72.