

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

**BRENDA CARLA LIMA SILVA**

**BRONQUIOLITE OBLITERANTE ASSOCIADA À SÍNDROME DE  
STEVENS-JOHNSON: RELATO DE CASO E REVISÃO DA  
LITERATURA**

**Brasília – DF  
2010**

**BRENDA CARLA LIMA SILVA**

**BRONQUIOLITE OBLITERANTE ASSOCIADA À SÍNDROME DE  
STEVENS-JOHNSON: RELATO DE CASO E REVISÃO DA  
LITERATURA**

**Monografia apresentada ao  
Programa de Residência Médica em  
Pediatria do Hospital Regional da  
Asa Sul, como requisito parcial para  
conclusão da Especialização em  
Pediatria sob a orientação da  
preceptora Dra Lislê Capoulade  
Nogueira Arrais de Souza.**

**Brasília – DF  
2010**

*Às crianças, que são a razão do meu trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela presença constante em minha vida

Aos meus pais e irmãos, por acreditarem em mim e permanecerem sempre ao meu lado – mesmo que fisicamente distantes, por compreenderem minha ausência e apoiarem minhas escolhas e decisões.

Ao Pablo, por caminhar ao meu lado, segurando minha mão.

Aos meus amigos de residência, que nesses dois anos de convivência compartilharam risos e lágrimas e tornaram o trabalho muito mais agradável

Ao *staff* do HRAS, representado pelo Dr. Filipe Lacerda, por dividir seu conhecimento, pela paciência e ensinamentos transmitidos.

À minha orientadora, por toda a atenção.

## RESUMO

**Introdução:** O acometimento pulmonar na Síndrome de Stevens-Johnson é frequente, existindo em até metade dos casos. No entanto, as sequelas pulmonares são raras e, por conseguinte, pouco estudadas. Uma das sequelas pulmonares mais frequentes é a bronquiolite obliterante, com a hiperproliferação de tecido fibroblástico consequente aos danos ao epitélio das vias aéreas. A bronquiolite obliterante é considerado um fenômeno raro e frequentemente irreversível, com grande parte das crianças acometidas evoluindo com prejuízo crônico da dinâmica respiratória.

**Objetivo:** Relatar um caso de bronquiolite obliterante pós Síndrome de Stevens-Johnson, diagnosticada em uma paciente pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul em 2009 e realizar uma revisão da literatura acerca desta condição.

**Metodologia:** Revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica nas bases de dados da MEDLINE, LILACS, SciELO e MDConsult.

**Resultado:** A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação cutânea grave, com erupção aguda e auto-limitada da pele e membranas mucosas, consistindo-se em uma reação de hipersensibilidade. No caso relatado, a paciente fez uso de anticonvulsivantes, sendo estes descritos como um dos agentes que podem desencadear mais frequentemente a SSJ. Enquanto o acometimento pulmonar durante a fase aguda da SSJ é frequente, atingindo cerca de 45% dos casos, o surgimento de sequelas pulmonares já é considerado incomum. A bronquiolite obliterante (BO), considerada um fenômeno raro, pode suceder a um episódio de SSJ, geralmente após 25 dias a 10 meses do aparecimento das reações cutâneas, e se explica pela hiperproliferação do tecido cicatricial das vias aéreas que foram lesionadas durante o episódio de SSJ. A paciente evoluiu com BO após 38 dias do aparecimento da SSJ e cursou com dispnéia importante e sibilos, sendo evidenciadas importantes alterações das vias aéreas por meio da cintilografia ventilação-perfusão, espirometrias e tomografia computadorizada. O tratamento da BO é sintomático, podendo ser utilizados os broncodilatadores nos pacientes que apresentarem resposta e corticóide, apesar deste último ainda ser de utilidade questionável pela literatura.

**Considerações Finais:** A Síndrome de Stevens-Johnson pode cursar com sequelas pulmonares, o que pode fazer necessário o acompanhamento de todas as crianças que apresentarem essa doença, gerando diagnóstico e terapêutica precoces se houver o desenvolvimento da bronquiolite obliterante. Estima-se que a maioria dos pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante evoluam com melhora clínica após 2 anos de acompanhamento, fazendo com que a atenção a esses pacientes se torne fundamental para que consigam ultrapassar com vida o período crítico do primeiro ano após o diagnóstico, quando as exacerbações clínicas são mais frequentes.

**Palavras-chave:** Bronquiolite Obliterante. Síndrome de Stevens-Johnson. Crianças.

## ABSTRACT

**Introduction:** The pulmonary involvement is a frequent complication of Stevens-Johnson Syndrome, possibly happening in half the cases. However, persistent pulmonary consequences are rare, and for that they aren't studied regularly. One of the most common pulmonary sequelae is bronchiolitis obliterans, with the proliferation of fibroblastic tissue consequent to damages on the airway epithelium. Bronchiolitis obliterans is considered a rare phenomenon and often irreversible, with most of the children progressing to chronic injury of the respiratory dynamics.

**Objective:** To report a case of bronchiolitis obliterans after Stevens-Johnson syndrome, diagnosed in a pediatric patient at the Hospital Regional da Asa Sul in 2009 and conduct a review of the literature about this condition.

**Methodology:** Chart review and literature search in the databases of MEDLINE, LILACS, SciELO and MDConsult.

**Result:** The Stevens-Johnson syndrome (SJS) is a severe cutaneous reaction with acute and self-limited rash on the skin and mucous membranes, consisting in a hypersensitivity reaction. In our case, the patient made use of anticonvulsants, which are described as one of the agents that can trigger more often the SSJ. While pulmonary involvement during the acute phase of SJS is common, affecting about 45% of cases, the appearance of pulmonary sequelae is considered unusual. Bronchiolitis obliterans (BO), considered a rare phenomenon, can happen after an episode of SJS, usually after 25 days to 10 months of the onset of skin reactions, and is explained by the proliferation of scar tissue of the airways that were injured during the episode SSJ. The patient developed BO after 38 days of the onset of SJS and had significant dyspnea and wheezing; ventilation-perfusion scintigraphy, spirometry and computed tomography revealed important changes in the airways. Treatment of the BO is symptomatic; bronchodilators can be used for patients with steroid response, although it's still of questionable utility in the literature.

**Final Considerations:** The Stevens-Johnson syndrome may present with pulmonary sequelae, making necessary the accompaniment of all children that are experiencing this disease, causing early diagnosis and treatment if the development of bronchiolitis obliterans. It is estimated that the majority of pediatric patients with bronchiolitis obliterans evolve with clinical improvement after 2 years of follow-up, making the attention to these patients becomes crucial so that they can overcome with life over the critical first year after diagnosis, when clinical exacerbations are more frequent.

**Keywords:** Obliterative Bronchiolitis. Stevens-Johnson Syndrome. Children.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	IV
ABSTRACT .....	V
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
1.1 OBJETIVOS .....	9
1.1.1 OBJETIVO GERAL .....	9
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	9
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3 RELATO DE CASO .....</b>	<b>12</b>
3.1 IDENTIFICAÇÃO .....	12
3.2 HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL .....	12
3.3 ANTECEDENTES FISIOLÓGICOS E PESSOAIS PATOLÓGICOS .....	15
3.4 HISTÓRIA FAMILIAR .....	16
3.5 EXAMES COMPLEMENTARES .....	16
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
4.1 HISTÓRICO .....	18
4.2 EPIDEMIOLOGIA .....	20
4.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA .....	21
4.4 QUADRO CLÍNICO .....	24
4.5 DIAGNÓSTICO .....	25
4.6 MANEJO CLÍNICO .....	28
4.7 PROGNÓSTICO .....	29
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>

<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) é uma reação cutânea grave, com erupção aguda e auto-limitada da pele e das membranas mucosas. Consiste em uma reação de hipersensibilidade do tipo III de Gell e Coombs, caracterizada por resposta excessiva ou descontrolada a determinados antígenos solúveis, na qual a lesão tecidual ocorre devido à deposição de imunocomplexos nos tecidos. Há vários agentes desencadeantes conhecidos, tais como medicações de diversas classes, agentes infecciosos, tumores, entre outros<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>. Na prática clínica, frequentemente não é possível estabelecer a etiologia, sendo então considerada idiopática em até metade dos casos<sup>4</sup>.

Devido ao acometimento de mucosas, a Síndrome de Stevens Johnson possui manifestações em diversos sistemas, com intensidade variável em seus diversos ataques sistêmicos<sup>5</sup>.

O acometimento pulmonar na fase aguda da SSJ é bem reconhecido e frequentemente descrito, podendo ocorrer em 24 a 45% dos casos<sup>1,6,8,9</sup>. Devido ao envolvimento das mucosas de vias aéreas e da árvore respiratória pela SSJ, as complicações pulmonares mais descritas na fase aguda da SSJ são edema de laringe, epiglotite, bronquiolite, pneumonite e, em casos raros, pneumotórax<sup>1,8,9</sup>.

A pneumonia é também descrita como possível complicação, porém é difícil definir se é de fato devido ao acometimento pulmonar da SSJ ou devido a infecção primária por algum patógeno também responsável pelo desencadeamento da síndrome<sup>9</sup>.

No entanto, sequelas pulmonares persistentes associadas à SSJ são consideradas pouco comuns<sup>6,8</sup>. São relatados a atresia de brônquios<sup>1</sup> e doença obstrutiva pulmonar persistente grave, como bronquiolite obliterante<sup>5,6,8</sup>, sendo esta última considerada rara<sup>10,11</sup>.

Existem poucas revisões literárias sobre bronquiolite obliterante (BO) em crianças<sup>12,13</sup>, sendo grande parte destas de etiologia mista e, frequentemente, relatos de casos<sup>12</sup>.

A BO na infância é uma complicação clínica incomum, caracterizada pela persistência de sintomas respiratórios obstrutivos. Essa condição clínica foi descrita

como tendo vários possíveis agentes desencadeantes, tais como algumas drogas, exposição a agentes tóxicos, doenças do colágeno, infecções e reações alérgicas, sendo o mais comum seu surgimento após bronquiolite viral aguda, o que faz com que a BO seja frequentemente considerada seqüela a longo prazo de infecções virais<sup>14</sup>.

A bronquiolite obliterante não é mais vista como uma doença irreversível para a qual não há o que se fazer a fim de atenuar seu curso natural ou sem medidas para o alívio dos pacientes acometidos, como era anteriormente acreditado<sup>15</sup>. Porém ainda é frequentemente considerada como doença de progressão rápida e sem um método terapêutico reconhecidamente efetivo<sup>13</sup>. E mesmo a sua epidemiologia é questionável, com trabalhos e observações clínicas de especialistas sugerindo que esta doença é mais prevalente em crianças do que se imagina<sup>13</sup>, trazendo um desafio para o diagnóstico e terapêutica precoces.

Diante do exposto propõe-se neste trabalho relatar um caso de bronquiolite obliterante pós Síndrome de Stevens Johnson em uma paciente do Hospital Regional da Asa Sul e fazer uma revisão bibliográfica dessa associação.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo geral deste trabalho consiste em fazer o relato de um caso clínico de uma paciente com diagnóstico de bronquiolite obliterante após ser acometida por Síndrome de Stevens Johnson.

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Os objetivos específicos deste trabalho são:

1. Estudar a evolução clínica e a terapêutica de uma paciente com bronquiolite obliterante pós Síndrome de Stevens Johnson;

2. Apresentar uma revisão bibliográfica sobre a condição clínica descrita;
3. Relacionar o caso relatado com os dados disponíveis na literatura sobre o tema;
4. Discutir a importância do diagnóstico e terapêutica precoces para a bronquiolite obliterante pós Síndrome de Stevens Johnson, assim como o acompanhamento das possíveis seqüelas.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo é um relato de caso que foi desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), localizado na Avenida L2 Sul, Quadra 608, Brasília – DF.

Inicialmente foram utilizadas informações do prontuário médico da paciente, resgatado no arquivo do HRAS, além de dados colhidos junto aos genitores.

Posteriormente, foi feita uma pesquisa bibliográfica utilizando-se os bancos de dados da MedLine, MDConsult e da CAPES, além da literatura especializada impressa disponível na biblioteca setorial do Hospital Regional da Asa Sul, Biblioteca da Escola Superior de Ciências da Saúde e sob uso particular.

Foram adotadas as normas bibliográficas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal foi consultado a respeito da necessidade de aprovação ou do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o presente relato de caso. Essa instituição referiu que os mesmos não eram obrigatórios. Não obstante, o estudo foi realizado mediante o consentimento por escrito da genitora da paciente, que autorizou a divulgação de todos os dados médicos da mesma.

### **3 RELATO DE CASO**

#### **3.1 IDENTIFICAÇÃO**

B.M.S.P., 12 anos de idade, gênero feminino, natural de Brasília e residente em São Sebastião – DF. A informante foi sua mãe.

#### **3.2 HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL E EVOLUÇÃO**

Desde o mês de dezembro de 2008, a criança vinha apresentando crises convulsivas do tipo ausência, sendo o diagnóstico feito apenas em maio de 2009, quando a paciente conseguiu iniciar tratamento com carbamazepina e acompanhamento médico especializado.

No entanto, como não houve sucesso terapêutico com essa droga, no início de junho de 2009, a carbamazepina foi trocada por ácido valpróico, e após a primeira dose a criança iniciou um quadro progressivo de pápulas pruriginosas em tronco e membros, além de odinofagia.

A paciente foi então internada no dia 03 de junho de 2009 no Hospital Regional da Asa Sul com a hipótese diagnóstica de Síndrome de Stevens-Johnson. O anticonvulsivante foi suspenso de imediato e iniciado tratamento com imunoglobulina humana, chegando a fazer 4 doses. Permaneceu internada até o dia 08 de junho de 2009, quando então recebeu alta em bom estado geral, sem uso de nenhum medicamento, embora continuasse a apresentar crises convulsivas.

A paciente foi mantida sem anticonvulsivante até agosto de 2009, quando foi introduzido fenobarbital. Usou este medicamento sem nenhuma intercorrência descrita por cerca de 30 dias, quando então começou, de maneira rapidamente progressiva, a apresentar febre, tosse e mialgia, associados a um exantema máculo-papular generalizado.

A paciente foi então novamente internada no Hospital Regional da Asa Sul, em 14 de setembro de 2009. Como no momento da internação a criança apresentava apenas

lesões cutâneas, sem acometimento de mucosas, foi diagnosticado estreptococcia e iniciado antibioticoterapia com clindamicina. Devido à permanência das crises convulsivas foi também iniciado fenitoína, na tentativa de melhor controle. Com piora das lesões cutâneas e o surgimento de lesões em mucosa e conjuntiva, o diagnóstico inicial de estreptococcia foi revisto e então diagnosticado novo episódio de SSJ. Neste momento, todas as medicações em uso (fenobarbital, fenitoína, clindamicina) foram suspensas e iniciado novamente o tratamento com imunoglobulina humana.

No entanto, como esse tratamento não resultou em melhora clínica da criança, foi feita a primeira dose de metilprednisolona em pulsoterapia, em 20 de setembro de 2009, porém a paciente também não respondeu clinicamente bem a essa alternativa. Demais doses do corticóide em pulso foram suspensas.

A criança apresentava desconforto respiratório desde a internação, mas dois dias depois da pulsoterapia (em 22 de setembro de 2009) houve um importante agravamento deste sintoma, juntamente com piora do exantema previamente existente. Neste dia a paciente foi transferida para a Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico do Hospital Regional da Asa Sul (UTIP/HRAS).

Na admissão da UTIP, a paciente se encontrava com estado geral comprometido, edemaciada e febril. Sua pele apresentava hiperemia difusa, aspereza e descamação. Foram notados também um importante edema de face, principalmente em lábios e bochechas, com mucosite oral sangrante, além de edema de conjuntiva e secreção ocular clara.

No início de sua internação na UTIP, a criança apresentou, frequentemente, baixos índices de saturação periférica de oxigênio, juntamente com um importante desconforto respiratório. Devido a esses fatores, foi necessária a realização de intubação orotraqueal e a instalação de ventilação mecânica, que perdurou por 7 dias.

Após melhora do quadro e estabilização clínica, a paciente recebeu alta da UTIP no dia 02 de outubro de 2009, após 11 dias de internação nessa unidade, sendo transferida para a enfermaria.

Já na enfermaria, permaneceu internada até o dia 09 de outubro de 2009, recebendo alta em bom estado geral e com prescrição apenas de óleo de girassol para as lesões cutâneas que ainda persistiam.

No dia 20 de outubro de 2009, 12 dias após ter recebido alta de sua segunda internação por Síndrome de Stevens-Johnson, a criança foi levada ao Pronto-Socorro do Hospital Regional da Asa Sul com quadro de dispnéia súbita e importante, com relato de uso de musculatura acessória e cianose de leito ungueal.

A paciente apresentava-se agitada e sem sinais de broncoespasmo à ausculta respiratória, porém com murmúrio vesicular bastante reduzido. Foram iniciados de imediato corticoterapia e administração de salbutamol spray oral, e encaminhada para internação na enfermaria.

Durante essa internação fez uso de prednisona na dose de 60mg ao dia, beclometasona spray oral na dose de 400mcg ao dia por cerca de 20 dias e oxigênio inalatório com fluxo de 0,5 litro por minuto. Seu desconforto respiratório, apesar de ter tido considerável melhora ao longo do tratamento, não a permitia tolerar longos períodos em ar ambiente, mesmo em repouso, de forma que usou o oxigênio suplementar durante todo o período em que passou internada na enfermaria.

A paciente apresentava várias crises convulsivas do tipo ausência, sendo tentados outros anticonvulsivantes, como o topiramato e clobazam, em momentos distintos. No entanto, a criança apresentava hiperemia cutânea ao usá-los, e com isso esses medicamentos foram suspensos. A paciente permaneceu com as crises de ausência e sem o uso de anticonvulsivantes. Em 27 de outubro de 2009 foi feito um EEG, que evidenciou atividade elétrica cerebral normal para a idade e atividade epileptiforme generalizada.

Recebeu alta hospitalar em 16 de dezembro de 2009, após 58 dias de internação, em bom estado geral, porém apresentava dispnéia a leves esforços e ainda necessitava usar oxigenioterapia suplementar e permaneceu em uso de corticóide oral na dose de 60 mg ao dia.

A paciente apresentou uma evolução satisfatória no período após a alta hospitalar, porém seguiu apresentando dispnéia a leves esforços e fazendo uso de oxigênio suplementar contínuo. Em janeiro de 2010 foi iniciado o desmame do corticóide oral, e na data de coleta dos dados deste trabalho a criança estava fazendo uso de 50mg ao dia de corticóide oral.

O quadro de crises convulsivas do tipo ausência se mantinha, sendo consideradas de difícil controle, visto a falha terapêutica com carbamazepina e a intolerância da criança aos outros anticonvulsivantes administrados.

Atualmente, embora não faça uso de nenhuma terapia anticonvulsivante, está em uso de 50 mg ao dia de corticóide oral (perfazendo 11 meses de corticoterapia total), O<sub>2</sub> suplementar apenas no período noturno, com SpO<sub>2</sub> em torno de 94% acordada e em ar ambiente, em acompanhamento nos ambulatórios de pneumologia e neurologia pediátrica e fazendo fisioterapia respiratória 3 vezes por semana. Apresenta ainda melhora no padrão respiratório, com redução na intensidade do desconforto respiratório e dos estertores pulmonares.

### **3.3 ANTECEDENTES FISIOLÓGICOS E PESSOAIS PATOLÓGICOS**

A paciente, com exceção do quadro convulsivo e das condições clínicas citadas anteriormente, não apresenta outras situações de agravo a saúde.

Os informantes negaram alergias e que algum comunicante próximo à criança faça uso do tabaco. Confirmaram ainda que realizam bom controle ambiental. Referiram que não administraram à paciente nenhum medicamento que não foi prescrito pelos médicos assistentes à época do incidente descrito.

Informaram ainda que a criança nunca havia apresentado qualquer reação adversa medicamentosa anterior ao uso dos anticonvulsivantes que desencadearam a Síndrome de Stevens-Johnson.

O calendário vacinal da criança está incompleto, com os reforços das doses de Febre Amarela e Difteria + Tétano atrasadas, visto que – segundo informações do Centro de Regulação de Imunológicos Especiais (CRIE)/HRAS – não pode ser feita qualquer dose vacinal na criança devido às altas doses de corticóide usadas.



### 3.4 HISTÓRIA FAMILIAR

Os informantes referiram desconhecer algum caso de Síndrome de Stevens-Johnson ou de bronquiolite obliterante na família, tampouco algum sintoma pulmonar digno de nota.

### 3.5 EXAMES COMPLEMENTARES

Espirometria realizada em 29 de outubro de 2009:

- FVC: 30-36%;
- VEF<sub>1</sub>: 25-28%;
- VEF<sub>1</sub>/FVC: 71-69%;
- PEF<sub>25-75%</sub>: 14-17%.

Tomografia de tórax padrão realizada em 01 de novembro de 2009:

- Parênquima pulmonar com transparência normal;
- Árvore brônquica preservada;
- Banda parenquimatosa no ápice pulmonar esquerdo;
- Estruturas mediastinais de aspecto anatômico;
- Sem evidências de adenomegalias mediastinais ou hiliares;
- Estruturas vasculares de padrão normal;
- Parede torácica sem alterações;
- Discreto espessamento pleural focal no terço superior do lobo direito.

Cintilografia pulmonar realizada em 13 de novembro de 2009:

- **Inalação:** “imagens revelam distribuição heterogênea do radiofármaco nos pulmões, apresentando déficits acentuados em ambos os pulmões, notadamente no pulmão esquerdo”;
- **Perfusão:** “déficits perfusionais em ambos os pulmões, mais acentuado à esquerda, porém menos intensos e extensos que os déficits inalatórios”;

- **Conclusão:** “baixa probabilidade para TEP, acentuados déficits funcionais em ambos os pulmões. Correlacionar com estudo radiológico”.

Espirometria realizada em 08 de março de 2010:

- FVC: 40-56%;
- VEF<sub>1</sub>: 21-28%;
- VEF<sub>1</sub>/FVC: 46-43%;
- PEF<sub>25-75%</sub>: 08-10%;
- “Distúrbio ventilatório obstrutivo grave, com resposta ao broncodilatador (salbutamol 400mcg). Redução da CVF”.

Tomografia de tórax de alta resolução realizada em 24 de março de 2010:

- Observam-se algumas áreas com redução da atenuação pulmonar com aparente diminuição do calibre dos vasos podendo corresponder a perfusão em mosaico;
- Imagens ovulares e cilíndricas com aspecto de bronquiectasias localizadas em ambos os pulmões, associada a espessamento de paredes brônquicas;
- Opacidade parenquimatosa mal definida localizada em região do segmento anterior do lobo superior esquerdo;
- Parede torácica sem alterações;
- Não há evidências de derrame pleural;
- **Impressão:** achados sugestivos de doença de vias aéreas que podem estar relacionados com a indicação clínica.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 HISTÓRICO

O conceito da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) variou bastante no decorrer dos anos, desde a sua primeira descrição em 1922 até os dias de hoje<sup>4,16</sup>. Os pediatras Stevens e Johnson descreveram dois pacientes com erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, mucosa oral inflamada e conjuntivite purulenta, em 1922, e denominaram este quadro de eritema multiforme<sup>4,17</sup>.

Posteriormente, em 1950, este mesmo quadro foi dividido em duas categorias: eritema multiforme *minor*, conhecido pelo epônimo Von Hebra, e o eritema multiforme *major*, este último conhecido pelo epônimo dos pesquisadores que primeiro o descreveu: Síndrome de Stevens-Johnson. A partir do ano de 1983, este epônimo passou a ser usado como sinônimo de eritema multiforme *major*<sup>4</sup>.

Contudo foi em 1993 que houve a dissociação deste conceito. Bastuji e Roujeau propuseram que o eritema multiforme *major* era uma doença distinta da SSJ, apontando que a primeira deveria ser restrita para pacientes com lesões em alvo ou pápulas edematosas, com ou sem lesões mucosas, e a síndrome de Stevens-Johnson deveria ser usada como uma síndrome caracterizada por erosões mucosas, bolhas pequenas e lesões eritematosas ou purpúricas, diferentes dos alvos clássicos<sup>4</sup>. Desde então, a SSJ e o eritema multiforme *major* são consideradas doenças distintas.

Atualmente acredita-se que a síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) façam parte do mesmo espectro de desordens mucocutâneas bolhosas, e que frequentemente são induzida por drogas<sup>1,18</sup>, mas ainda assim se mantém a diferença conceitual com o eritema multiforme<sup>18</sup>, este sendo considerado como pertencente a outro espectro de doenças. Convencionou-se que a diferença básica entre a SSJ e a NET seja a área de descolamento epidérmico<sup>1,7,18,19</sup>.

A bronquiolite obliterante (BO) foi primeiramente descrita em 1901, por Lange, e à época acreditava-se que era uma condição clínica rapidamente progressiva e comumente irreversível<sup>10</sup>, além de ser considerada uma doença rara<sup>13,14,15</sup>.

Este pensamento foi sendo mantido pelos estudos nas décadas seguintes e em 1941, LaDue identificou apenas um caso de BO em 42.038 necrópsias, em um estudo que durou 42 anos. Já em 1988 Hardy e colaboradores confirmaram 19 casos pediátricos em um estudo de 25 anos (Hardy e colaboradores) que analisou 2.897 necrópsias e 244 biópsias pulmonares<sup>13,14</sup>.

Porém outros estudos relevantes não foram realizados em grande número e questões importantes como a terapêutica e a avaliação diagnóstica seguiram sendo praticadas ao longo dos anos conforme estes dois importantes estudos sugeriram.

No entanto, o interesse sobre a bronquiolite obliterante em adultos cresceu bastante nas últimas décadas, principalmente devido ao reconhecimento de novos fatores causais, como o transplante de órgãos<sup>13</sup>.

Em 1986, Yamanaka e colaboradores propuseram a bronquiobronquiolite obliterante como uma entidade patológica, a partir da descrição anatomopatológica de oito pacientes que apresentavam alterações obstrutivas tanto nos brônquios quanto nos bronquíolos, expandindo o conhecimento médico sobre a abrangência desta doença. E neste estudo em particular, a doença de base em um desses oito pacientes era a Síndrome de Stevens Johnson<sup>5</sup>.

O conceito de bronquiolite obliterante também se alterou com o passar dos anos, conforme a expansão das pesquisas neste sentido, e a causa foi basicamente a sua definição histopatológica<sup>13</sup>.

Com o início da divulgação dessa doença, ao ser observado o preenchimento da luz bronquiolar e dos alvéolos adjacentes com o mesmo tecido originário da parede bronquiolar, foram cunhados vários termos para definir a mesma entidade mórbida em diversas situações clínicas, como bronquiolite obliterante fibrosa, bronquiolite obliterante fibrosante e bronquiolite obliterativa. Houve também o termo bronquiolite constrictiva, citado em 1973 por Gosinki e colaboradores, a partir de uma lesão sem envolvimento de alvéolos<sup>13</sup>.

Ainda hoje há certo conflito terminológico quanto a bronquiolite obliterante, especialmente no que tange a presença ou não de envolvimento alveolar. Em 1983, Epler e Colby inseriram o conceito de bronquiolite obliterante com pneumonia organizante (BOOP) na literatura médica, referindo-se aos casos em que o tecido de granulação dentro dos bronquíolos se estendia até os alvéolos<sup>13</sup>. Desta forma, a presença

desta citada pneumonia organizante fez com que alguns trabalhos usassem o termo bronquiolite obliterante para se referirem a uma doença sem esse acometimento alveolar, ainda que em termos fisiopatológicos não se saiba a relação exata entre a BO e a BOOP<sup>13,16,20,21</sup>.

## 4.2 EPIDEMIOLOGIA

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é considerada como uma entidade incomum na prática clínica, com incidência que varia de estudo para estudo. Em geral, sua frequência é estimada entre 1 a 2 casos por milhão de habitantes em um ano<sup>18</sup> a até 6 casos por milhão de habitantes por ano<sup>2</sup>, com trabalhos citando uma frequência de 0,5 por milhão ao ano em um estudo de 15 anos (1972-1986) nos EUA<sup>22</sup> e uma incidência de 7,1 por milhão ao ano em um estudo de 5 anos (1980-1984) no mesmo país<sup>22</sup>.

Considera-se que a Necrólise Epidérmica Tóxica seja ainda mais rara, com incidência que varia entre 0,4 a 1 caso por milhão de habitantes por ano<sup>18</sup>.

Talvez devido ao relativamente pequeno número de casos de SSJ, a investigação dos fatores preditores para seu aparecimento não seja tão significativa. É dito que qualquer medicamento pode desencadear a SSJ ou a NET, imprevisivelmente, e teoricamente em qualquer pessoa de qualquer idade, gênero ou grupo social<sup>18</sup>.

No entanto, existem certos grupos de drogas que teoricamente teriam mais chances de desenvolver a Síndrome de Stevens-Johnson, sendo citados os antibióticos (especialmente sulfonamidas e betalactâmicos), antifúngicos imidazólicos, antivirais (especialmente a nevirapina), alopurinol, antiinflamatórios não-esteroidais e os medicamentos da classe dos anticonvulsivantes (especialmente a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico e lamotrigina)<sup>3,18,23,24</sup>.

Também é mencionado uma suposta associação com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), ainda permanecendo incerto se seria uma relação com a infecção viral em si ou ao uso de antiretrovirais<sup>18</sup>.

São citados ainda os transplantes de medula óssea, cirurgias cerebrais, fenótipo HLA B12 e doenças autoimunes como possíveis condições que aumentam o risco de desenvolvimento da Síndrome de Stevens-Johnson<sup>23</sup>, além de agentes infecciosos como

o pneumococo, meningococo, *Salmonella sp.*, vibrião colérico, vírus da caxumba, vírus da hepatite, influenza, mononucleose infecciosa e herpes tipo 3<sup>19,23</sup>.

A Síndrome de Stevens-Johnson tem uma mortalidade estimada em 5% dos casos<sup>18,22</sup>, enquanto a Necrólise Epidérmica Tóxica se mostra fatal em cerca de 40% dos casos<sup>22</sup>. As causas mais comuns de morte pela SSJ são a sepse e o acometimento respiratório<sup>22</sup>.

As sequelas mais comuns de SSJ são as oculares e de pele, mas outras várias sequelas são descritas, sendo muitas delas frequentemente irreversíveis<sup>22</sup>. Já as sequelas pulmonares, apesar de descritas em alguns relatos de casos, não possuem uma taxa de incidência<sup>6,8,9</sup>, mas estima-se que a mais comum dentre essas seja a bronquiolite obliterante e suas variações, dada a fisiopatologia da SSJ e da BO<sup>10</sup>.

A bronquiolite obliterante, desde sua descrição inicial, sempre foi considerada uma condição pouco frequente em qualquer idade, e as tentativas de se determinar a sua prevalência geralmente provaram este argumento.

Os já citados estudos sobre BO diagnosticaram histopatologicamente 1 caso em 42.038 necrópsias e 7 casos em 2.987 necrópsias infantis, em estudos de 42 anos e 25 anos, respectivamente<sup>13,14</sup>. No entanto, vários destes consideraram que a bronquiolite obliterante fosse mais comum do que se previamente imaginava<sup>13,14</sup>, trazendo à tona a importante questão: assim como outras condições médicas incomuns, o médico deve suspeitar de bronquiolite obliterante para que possa diagnosticá-la<sup>14</sup>.

Como um exemplo para esta idéia, os autores do já citado estudo de 25 anos mostram que, supostamente devido à maior atenção a esse diagnóstico, o número de casos diagnosticados nos últimos 10 anos de pesquisa foram muito superiores ao número de casos evidenciados nos primeiros 15 anos<sup>14</sup>.

### **4.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA**

A Síndrome de Stevens-Johnson é uma doença causada por hipersensibilidade a imunocomplexos, e pode ser desencadeada por distintos fármacos, infecções e neoplasia, mas em cerca de metade dos casos nenhuma etiologia é encontrada<sup>4,7,17,18,19</sup>.

Embora vários mecanismos fisiopatológicos tenham propostos, o verdadeiro mecanismo ainda é incerto<sup>22</sup>.

Uma das teorias propostas para o desenvolvimento da SSJ é que os pacientes acometidos e seus parentes de primeiro grau podem apresentar um defeito genético no metabolismo de algumas drogas, o que poderia levar ao acúmulo de metabólitos tóxicos que, por sua vez, induziriam à quebra na auto-tolerância a proteínas endógenas<sup>22</sup>.

Já outra teoria seria a apoptose de queratinócitos secundária a uma reação mediada por células citotóxicas. Apesar de ser uma reação rara na pele saudável, já foi mostrada como sendo fator aumentado na Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)<sup>22</sup>.

Além desta, há outra proposta para o mecanismo de apoptose, que envolveria a interação entre um receptor de morte celular na superfície, como o Fas, com o seu ligante respectivo, formando o FasL, e este último, segundo estudo executado por Viard e colaboradores em 1998, encontrava-se bastante elevado nos pacientes com NET<sup>22</sup>.

A bronquiolite obliterante foi inicialmente relatada como sendo consequente à inalação de substâncias irritantes, associada a infecções ou, como visto na maioria dos casos, idiopática<sup>13,25</sup>.

Com o progressivo relato de novos casos, foi possível fazer associação de BO com outras síndromes, e assim novos fatores causais foram estabelecidos. Dentre estes, são descritas a associação com doença reumatóide e doenças do tecido conjuntivo em geral, ocorrência após transplantes, desenvolvimento associado ao uso de drogas, associada a uma doença imunológica ou a uma lesão localizada nas vias aéreas<sup>13,14,16,25,26</sup>. Contudo, apesar dessas novas relações causais, ainda é mais comum o surgimento de BO após infecção, sendo o adenovírus o patógeno mais freqüentemente associado<sup>13,25,26</sup>.

A bronquiolite obliterante, patologicamente, é a consequência de dano ao epitélio das vias áreas com subsequente regeneração fibrosa excessiva<sup>9</sup>. Trata-se de uma síndrome de obstrução crônica parcial ou completa ao fluxo aéreo em brônquios e bronquíolos, causada por uma lesão inflamatória de intensidade variável e com formação de tecido fibroso<sup>13,14,25,26</sup>. Podem ser caracterizados, inicialmente, dois tipos de lesão bronquiolar: bronquiolite constritiva e bronquiolite proliferativa<sup>13,16</sup>.

A bronquiolite constritiva pode variar de inflamação bronquiolar até fibrose peribronquiolar com diferentes graus de estreitamento luminal, podendo haver inclusive

obstrução completa da luz bronquiolar por cicatriz submucosa<sup>13,26</sup>. Inicialmente, há necrose do epitélio bronquiolar com infiltração inflamatória de mucosa, submucosa, área peribronquiolar e luz bronquiolar, com um número variável de linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Devido a essa infiltração, os bronquíolos podem se apresentar deformados e – parcial ou completamente – obstruídos por tampões de muco. Posteriormente há fibrose submucosa, atingindo a luz bronquiolar de maneira concêntrica<sup>13,14,16</sup>.

Há redução progressiva da luz bronquiolar e eventual obliteração com a evolução do processo. Tal obliteração é localizada focalmente ao longo do bronquíolo e considerada o principal achado histopatológico na BO, sendo descrita como uma lesão irreversível<sup>13</sup>.

Já na bronquiolite proliferativa, há pólipos intraluminais constituídos por tecido de granulação envolvendo, principalmente, os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos<sup>13,26</sup>. Esse tecido é formado, basicamente, por células e matriz ricas em proteoglicanos, podendo existir ainda o acúmulo de macrófagos espumosos. Há alteração intersticial, com espessamento do septo alveolar causado pela infiltração de células inflamatórias crônicas, além da hiperplasia de pneumócitos do tipo II. Tal processo é em geral restrito à área onde há o tufo polipóide, e tal lesão é considerada reversível<sup>13</sup>.

Em resumo, a bronquiolite constrictiva é definida como sendo a cicatrização ou estenose concêntrica de vias aéreas, que frequentemente ficam totalmente destruídas e tomadas por tecido cicatricial e a bronquiolite proliferativa é definida patologicamente pela presença de pólipos intraluminais ou uma demasiada proliferação de tecido de granulação<sup>23</sup>.

O mecanismo exato da bronquiolite obliterante associada à Síndrome de Stevens-Johnson ainda não é conhecido<sup>8,26</sup>. Alguns autores sugerem que seja complicação das lesões primárias da SSJ no trato respiratório ou devido às lesões secundárias à infecções pulmonares preexistentes ou concomitantes, enquanto outros sugerem que seja um mecanismo imune do tipo III<sup>8</sup>.



#### 4.4 QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da Síndrome de Stevens-Johnson fazem parte do espectro clínico do eritema multiforme, indo do eritema multiforme *minor* (frequentemente infeccioso) até o extremo mais grave, a Necrólise Epidérmica Tóxica. Já a SSJ, frequentemente chamada de eritema multiforme *major*, é considerada doença da pele e da mucosa mais grave que o eritema multiforme<sup>7,11,19</sup>.

A SSJ é caracterizada pelo aparecimento de diversas máculas eritematosas com rápida evolução para necrose central. Há formação de pápulas, vesículas e bolhas, com o centro podendo ter aspecto vesicular, purpúrico ou necrótico. É descrito que pode haver sensação de queimação, edema e eritema em mucosa antes do início das lesões ativas<sup>1,4</sup>, com pródromos de cerca de 1 a 14 dias, incluindo ainda febre, tosse, vômito e diarreia<sup>19</sup>.

As lesões freqüentemente acometem tórax, pescoço e face, embora não haja restrição de acometimento. Tipicamente há envolvimento de pelo menos duas superfícies mucosas, como olhos, boca, vias aéreas, trato gastrointestinal ou anogenital<sup>1,3,4</sup>. O envolvimento ocular pode ocorrer em até 60% dos casos, sendo que os mais comumente citados são a ulceração de córnea, uveíte anterior e a panoftalmite<sup>1,2,4</sup>.

Os tratos gastrointestinal e anogenital também são acometidos na fase aguda da SSJ, podendo haver aderências intestinais, enterocolite, hepatite, incontinência urinária, estenose vaginal, vulvovaginites, necrose tubular e insuficiência renal, com ocasionais sequelas permanentes após a síndrome ser resolvida<sup>1,2,4</sup>.

Enquanto alguns pacientes perdem rapidamente grandes áreas da epiderme em questão de poucos dias, em outros o processo repentinamente cessa e a reepitelização ocorre pouco tempo após. Atualmente não se é possível prever com exatidão o curso da doença, mas de maneira geral a reepitelização se completa em 3 semanas, entretanto as mucosas demoram mais tempo, permanecendo com seu tecido cicatricial por duas semanas ou mais<sup>22</sup>.

É nesse período de reepitelização de mucosas que a bronquiolite obliterante pode aparecer, como uma importante sequela pulmonar da SSJ<sup>6,8,10</sup>. Há relatos na literatura de aparecimento de BO entre 25 dias e 10 meses após o desenvolvimento de Síndrome de Stevens-Johnson<sup>8,10</sup>.

Já as manifestações clínicas da bronquiolite obliterante são bastante variadas, dependendo da gravidade e extensão das lesões broncopulmonares e do tempo de evolução da doença<sup>13</sup>. Os primeiros sinais da BO geralmente são os mesmos da Bronquiolite Viral Aguda (BVA), como a tosse, febre, cianose, desconforto respiratório evidenciado principalmente pela presença de tiragens e dor torácica<sup>1,13</sup>, evoluindo frequentemente com dispnéia crescente, sibilos e uma acentuada produção de escarro<sup>1</sup>.

#### 4.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Síndrome de Stevens-Johnson é eminentemente clínico, e não há nenhum teste laboratorial que estabeleça qual fármaco foi o causador do quadro, sendo esta suposição também empírica<sup>4,17,18</sup>, já que os testes de provocação não são indicados<sup>4</sup>. Contudo é de suma importância a identificação da exposição a alguma droga, especialmente nas 3 semanas que antecedem a erupção cutânea<sup>23</sup>.

O hemograma pode revelar uma leucocitose inespecífica, indicando uma possível infecção bacteriana sobreposta, e diante desta suspeita há indicação de culturas de sangue, urina e lesões<sup>4,23</sup>.

Não há indicação de solicitação de nenhum teste sorológico de rotina para SSJ, mas pode ser evidenciada uma elevação dos fatores de necrose tumoral-alfa, receptores das interleucinas 2 e 6 e da proteína C reativa<sup>4</sup>.

O exame complementar definitivo para a SSJ é a biópsia de pele, podendo ser visto um infiltrado de células inflamatórias na derme com predomínio de linfócitos T CD4+, além de necrose da epiderme<sup>4,18</sup>. O infiltrado encontrado na derme é superficial e preferencialmente perivascular, e na microscopia eletrônica pode ser vista uma metaplasia epitelial escamosa no tecido conjuntivo, assim como o rompimento vascular e reduplicação<sup>4</sup>. Essa biópsia é também muito importante para se excluir a Síndrome da Pele Escaldada Estafilocócica<sup>18</sup>.

Outras alterações laboratoriais comuns na SSJ são a anemia (que ocorre virtualmente em todos os casos), leucopenia (especialmente linfopenia), elevação moderada das enzimas hepáticas e moderada proteinúria<sup>18</sup>. A neutropenia, se presente, é considerada fator de mau prognóstico<sup>18</sup>.

Após a resolução do quadro de Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrólise Epidérmica Tóxica, o índice de sequelas é moderadamente alto, principalmente neste último<sup>4,17,18</sup>. Entre as possíveis sequelas estão os quadros pulmonares, especialmente a bronquiolite obliterante.

Já a bronquiolite obliterante é uma doença incomum, mas potencialmente grave, que pode gerar danos agudos e frequentemente permanentes nas vias aéreas inferiores das crianças<sup>13,14,15</sup>, e é possível que em muitos dos casos o diagnóstico de BO não seja feito.

Hardy e colaboradores propuseram em seu estudo de 1988 que a BO deveria ser suspeitada sempre que o paciente apresentasse: 1) tosse persistente ou sibilos após pneumonia aguda; 2) estertores pulmonares ou sibilos após recuperação de falência respiratória aguda; 3) dispnéia aos esforços após dano pulmonar agudo; 4) sintomas respiratórios com gravidade incompatível com os achados radiográficos; 5) aspiração recorrente de conteúdo gástrico; 6) síndrome do pulmão hiperlucente (Swyer-James-McLeod), que pode se desenvolver nas primeiras 6 semanas após uma pneumonia aguda; 7) doença pulmonar grave com hiperinsuflação e dificuldade na ventilação<sup>14</sup>.

Em resumo, os primeiros sinais de bronquiolite obliterante podem ser a tosse, febre, cianose, dispnéia, dor torácica e angústia respiratória, muitas vezes seguidas por uma melhora inicial<sup>1</sup>, sintomas esses que podem ser facilmente confundidos com pneumonia, bronquite ou bronquiolite viral aguda (BVA). Especialmente quanto a esta última, sabe-se que os sintomas e sinais respiratórios desaparecem em 5 a 7 dias, e quando muito grave o quadro da BVA pode durar por cerca de 2 semanas<sup>1,13</sup>. Quando esta evolução esperada não ocorrer, o diagnóstico da BO deve ser cogitado<sup>13</sup>.

Com a obstrução progressiva das vias aéreas, os pacientes podem apresentar dispnéia crescente, tosse crônica e sibilos<sup>1</sup>, e no diagnóstico diferencial deve-se avaliar as doenças que podem causar obstrução crônica ao fluxo aéreo, como o refluxo gastroesofágico, tuberculose pulmonar, fibrose cística, deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina e imunodeficiências<sup>13</sup>, devendo estas serem excluídas por meio de exames clínicos específicos, além de avaliações radiológicas e laboratoriais.

Outra entidade clínica que pode ser confundida inicialmente com a bronquiolite obliterante é a sibilância recorrente pós-bronquiolite, porém a bronquiolite obliterante é

persistente e responde mal a broncodilatadores, já que sua fisiopatologia é a obliteração dos bronquíolos e não a hiperresponsividade brônquica da sibilância recorrente<sup>13</sup>.

A investigação diagnóstica da bronquiolite obliterante inclui radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR) e biópsia pulmonar a céu aberto<sup>13,20</sup>. Os achados radiográficos são inespecíficos e podem se apresentar relativamente normais quando comparados à extensão dos achados físicos<sup>1,13,14</sup>, mas podem indicar a restrição das lesões às vias aéreas, sendo as alterações mais frequentes a hiperinsuflação pulmonar, atelectasia e bronquiectasias<sup>13</sup>.

A cintilografia pulmonar é mais acurada que a radiografia pulmonar para definir a extensão e a localização das lesões broncopulmonares<sup>13</sup>, sendo indicada a sua realização sempre que a BO é considerada<sup>14</sup>. Este exame pode demonstrar achados variáveis, mas, em geral, evidencia sinais de obstrução das vias aéreas<sup>1,14</sup>. As cintilografias ventilação-perfusão podem revelar diversas alterações de vários defeitos combinados na ventilação e perfusão<sup>1</sup>.

A tomografia computadorizada de tórax padrão não fornece resolução adequada para o diagnóstico definitivo de bronquiectasia nas vias aéreas periféricas de crianças<sup>14</sup>, e geralmente demonstra apenas áreas dispersas de hipertransparência e bronquiectasia<sup>1</sup>. No entanto, a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR), mais recente, é considerada como o exame mais adequado para avaliar as lesões nas pequenas vias aéreas, e os seus principais achados são o espessamento brônquico, bronquiectasia, atelectasia e áreas mistas de hipo e hiperatenuação – sendo esta imagem conhecida pelo nome de perfusão em mosaico ou padrão em mosaico de atenuação pulmonar, considerada o sinal mais marcante das lesões nas vias aéreas periféricas<sup>10,13,20</sup>.

A broncoscopia não é um exame de grande utilidade no diagnóstico da bronquiolite obliterante, visto que a doença é mais distal que a área examinada alcançável pelo fibroscópio<sup>14</sup>. Já foram relatados alguns casos de grave acometimento brônquico na BO, mas tal evento é considerado ainda mais raro<sup>5</sup>.

O exame diagnóstico considerado como padrão ouro para a bronquiolite obliterante é a biópsia de pulmão<sup>1,8,13,14</sup>, mas nem sempre é possível a confirmação do diagnóstico, uma vez que a distribuição da doença pelas vias aéreas é irregular<sup>13,14</sup>. Este exame é atualmente considerado dispensável para o diagnóstico da BO, ainda sendo

indicada geralmente nos casos onde há deterioração progressiva das vias aéreas apesar dos tratamentos impostos, quando há dúvida quanto ao diagnóstico ou nos casos de BO pós transplante de pulmão ou coração<sup>8,10,13</sup>.

Em resumo, acredita-se que o diagnóstico da bronquiolite obliterante pode ser baseado nas características clínicas, anormalidades da função pulmonar, cintilografia ventilação-perfusão e uma radiografia pulmonar simples<sup>13,14</sup>. Exames de triagem podem ser solicitados para exclusão de outros diagnósticos, como o teste de suor, reação de Mantoux, dosagem de imunoglobulinas e dosagem de  $\alpha$ 1-antitripsina<sup>13</sup>.

#### 4.6 MANEJO CLÍNICO

O tratamento da Síndrome de Stevens-Johnson é inespecífico, devendo ser baseado principalmente no balanço de fluidos e eletrólitos, além de ser proposta uma grande atenção para o acometimento ocular, pois este é crítico e com alto potencial de sequelas<sup>4,19,23</sup>. Sempre que há a suspeita de relação com alguma droga, esta deve ser retirada de imediato, visto que o atraso desta medida pode ser gravemente deletério para o paciente<sup>4,19</sup>.

Já as lesões de pele devem ser tratadas como queimaduras, com a diferença que na SSJ o progresso das erupções cutâneas pode durar vários dias, enquanto nas queimaduras a necrose e o edema subcutâneo são mais intensos<sup>4</sup>.

O cuidado deve ser intenso, com inspeção diária minuciosa atentando-se para a possibilidade do aparecimento de infecções secundárias. O uso de corticóides sistêmicos na SSJ é controverso, mas recentes trabalhos estão contra-indicando o seu uso, assim como o uso de antibioticoterapia profilática<sup>4,19</sup>. O uso de imunoglobulina aparece nos trabalhos como uma estratégia promissora, mas ainda não há dados suficientes para dar suporte a esta medida<sup>4,19,27</sup>. A anticoagulação profilática é recomendada<sup>4</sup>.

Em resumo, a evolução do quadro da SSJ varia, e por isso é necessária a atenção contínua para as medidas básicas de suporte, com cuidado especial com as vias aéreas e com as sequelas oculares<sup>4</sup>.

O tratamento da bronquiolite obliterante em crianças é basicamente de suporte, envolvendo principalmente a oxigenioterapia<sup>1,8,13,26</sup>. Podem ser usados

broncodilatadores nos pacientes que tiverem uma boa resposta baseada nos sintomas clínicos e na necessidade de oxigênio<sup>8,13,26</sup>, mas geralmente a resposta a estes medicamentos é imprevisível<sup>13</sup>.

Já o uso de corticoterapia para modificar a resposta fibroblástica da BO na sua fase inicial ainda é controverso<sup>8,13,14,26</sup>. A BO é uma condição rara, e devido a isso ainda não há nenhum estudo controlado para verificar o efeito da terapia com corticóides<sup>8,13,14</sup>, e por este motivo a dose, posologia e a duração do tratamento não estão claramente definidos<sup>8,13</sup>. No entanto, alguns estudos sugerem que seja administrado corticóide aos pacientes que apresentam uma boa resposta aos broncodilatadores<sup>8</sup>, sendo que melhores resultados são esperados nos pacientes que usaram este medicamento na fase inicial da bronquiolite obliterante, teoricamente apresentando menor quantidade de tecido cicatricial nas vias aéreas periféricas<sup>13,14</sup>.

Em pacientes que apresentarem bronquiectasias, a fisioterapia respiratória pode ser útil, já que as funções mucociliares geralmente estão prejudicadas pelas diversas alterações inflamatórias da árvore brônquica<sup>13</sup>.

Nos casos de exacerbação clínica infecciosa, frequentes nos primeiros anos da doença, a antibioticoterapia se faz necessária, sendo os germes infectantes, epidemiologicamente, praticamente os mesmos que acometem a população em geral<sup>1,13</sup>.

#### **4.7 PROGNÓSTICO**

Bastuji-Garin e colaboradores, em 2000, propuseram um escore para predição de mortalidade na Necrólise Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson e grandes queimaduras, com o nome de SCORTEN (“SCORE of Toxic Epidermal Necrosis”), com sete critérios a serem avaliados no momento de admissão do paciente. Os critérios são: 1) idade superior a 40 anos; 2) presença de câncer; 3) frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto; 4) porcentagem de descamação da epiderme superior a 10%; 5) nível sérico de uréia superior a 10mmol/L (em torno de 28mg/dL); 6) nível sérico de glicose superior a 14mmol/L (em torno de 252mg/dL); 7) nível sérico de bicarbonato superior a 20mmol/L<sup>18</sup>.

Para cada critério preenchido, dá-se 1 ponto, sendo que pacientes com SCORTEN de 0 a 1 apresentam mortalidade em torno de 3,2%; SCORTEN de 2 equivale a uma mortalidade estimada de 12,1%; com SCORTEN 3 calcula-se que a mortalidade seja aproximadamente 35,3%; com SCORTEN de 4 a mortalidade avaliada é em torno de 58,3%; já nos pacientes com SCORTEN de 5 ou mais a mortalidade é superior a 90%<sup>18</sup>.

De maneira geral, os fatores prognósticos mais comumente citados como de grande importância para a SSJ são a perda de área superficial da pele, idade, neutropenia persistente (superior a 5 dias), hipoalbuminemia (geralmente inferior a 2g/dL) e azotemia persistente. Em um estudo com 247 pacientes franceses, no grupo cuja perda da superfície corporal total (SCT) foi inferior a 10%, apenas um do total de 70 casos faleceu. Em contraste a isso, quando se avaliou os pacientes com acometimento de 10 a 30% da SCT houve uma taxa de mortalidade de 11%, e nos pacientes com acometimento superior a 30% da SCT a mortalidade foi avaliada em 35%<sup>4,22</sup>.

Nos trabalhos em que não foram citadas as especificações dentro de cada grupo e tomaram a SSJ com seus números gerais, a taxa de mortalidade variou de 5 a 10%<sup>4,18,27</sup>.

Os pacientes que sobrevivem a um episódio de Síndrome de Stevens-Johnson ou de Necrólise Epidérmica Tóxica podem apresentar diversas sequelas, sendo as oculares uma das causas mais comuns e preocupantes. A cicatrização das erosões conjuntivais podem desencadear inversão de pálpebras, fotofobia, sensação constante de queimação, além de uma neovascularização da córnea e da conjuntiva. Cronicamente, pode haver cicatriz ocular com comprometimento da acuidade visual, podendo chegar à cegueira<sup>1,2,4,22,28</sup>.

As lesões cutâneas da SSJ podem desencadear processo de cicatrização com as áreas acometidas apresentando hipo ou hiperpigmentação. Outras sequelas citadas são o crescimento anormal das unhas e alterações genitourinárias (como fimose e sinéquia vaginal)<sup>22</sup>. As sequelas pulmonares são pouco descritas, por serem incomuns, mas são igualmente importantes, visto o seu impacto na saúde dos pacientes<sup>6,8,9,15,28</sup>.

Já a evolução do quadro de BO é variável e depende da extensão das lesões primárias, mas não somente; e não há relatos sobre fatores preditores de evolução.

Alguns pacientes podem se tornar assintomáticos, porém a maioria apresenta permanência dos sintomas respiratórios, como tosse, sibilos, tiragens e estertores finos, com diferentes intensidades, assumindo um quadro de incapacidade crônica. Em alguns pacientes há rápida deterioração de suas condições, com insuficiência respiratória progressiva, podendo culminar com o óbito<sup>1,13,29</sup>.

Em resumo, o curso dos pacientes com BO varia de sintomas parecidos com asma leve até a deterioração rapidamente progressiva e fatal, sendo mais comum o quadro de permanência dos sintomas de obstrução respiratória, ocasionalmente responsivos a broncodilatadores<sup>14</sup>.

Em um estudo de 2008 realizado por Chiu e colaboradores, mesmo com suporte de oxigênio, broncodilatadores e antibióticos para infecções sobrepostas, o prognóstico para as crianças com BO foi considerado pobre, com frequentes internações hospitalares por dispnéia<sup>26</sup>.

No entanto, é frequentemente observada uma melhora clínica das crianças após dois anos do diagnóstico de bronquiolite obliterante, baseada nos parâmetros clínicos, com diminuição da intensidade dos sintomas e sinais respiratórios<sup>13,14,26,29</sup>. Acredita-se que seja devido ao crescimento do tecido pulmonar, seguindo o crescimento esperado da criança, e não à regressão das lesões existentes, que são consideradas irreversíveis<sup>13,14</sup>.

Portanto, pela possibilidade de melhora da condição pulmonar das crianças acometidas, é de grande importância manter um acompanhamento regular com o objetivo de preservar a atividade respiratória, principalmente no primeiro ano, quando as crises de dispnéia são mais frequentes<sup>26</sup>.



## 5 DISCUSSÃO

Existem muitos fatores relatados como causas para a bronquiolite obliterante, e dentre estes a associação com a Síndrome de Stevens-Johnson, como desencadeador principal, é considerada rara<sup>13,14,15</sup>.

No entanto, acredita-se que houve, na paciente descrita, um excesso de formação de tecido de granulação desencadeado para sanar a necrose epitelial das vias aéreas que, segundo o desenrolar clínico da forma aguda da Síndrome de Stevens-Johnson apresentada pela paciente na segunda internação, certamente foram acometidas.

Suspeita-se que a paciente foi acometida pelo quadro proliferativo da bronquiolite obliterante, uma vez que apresenta melhora clínica que pode ser compatível com a regressão das lesões. Entretanto tal fato não pode ser confirmado, uma vez que a paciente não foi submetida a biopsia pulmonar, necessária para definição histopatológica do quadro.

Yamanaka e colaboradores descreveram, em 1986, o caso de um paciente que apresentou bronquiolite obliterante pós pneumonia por *Mycoplasma sp.* que, por sua vez, estava associada à SSJ<sup>5</sup>. Porém a paciente relatada neste trabalho não apresentou indícios de pneumonia infecciosa, ainda que isso não possa ser completamente descartado.

Portanto, a principal hipótese diagnóstica para a sua condição pulmonar na época da segunda internação foi o acometimento das vias aéreas pela forma aguda da SSJ, que é bem reconhecido<sup>1,8,9</sup>, e o quadro de bronquiolite obliterante apresentado após a deflagração da síndrome supracitada é apontado como tendo fator causal exclusivamente a SSJ.

O fato da paciente deste estudo ter apresentado sintomas de bronquiolite obliterante 38 dias após o desenvolvimento da Síndrome de Stevens-Johnson é compatível com os dados da literatura, que reportaram casos de BO entre 25 dias e 10 meses após o aparecimento da SSJ<sup>8,10</sup>.

Mesmo que os danos em suas vias aéreas causados pela intubação orotraqueal e ventilação mecânica não possam ser desprezados, não existem indícios de que essa tenha sido a causa da lesão cicatricial que se seguiu, embora haja relatos na literatura

médica do uso de ventilação mecânica como fator de risco para desenvolvimento de BO<sup>30</sup>.

No momento da alta de sua segunda internação, a paciente apresentava bom estado geral e sem queixas respiratórias. Não havia indícios clínicos de que ela poderia apresentar sequela pulmonar da SSSJ além de, obviamente, ter tido um episódio dessa doença, o que por si só já indicaria o acompanhamento pós-alta segundo dados da literatura médica<sup>8</sup>.

Ainda não estão descritos os fatores que possam predizer quais os pacientes teriam maior probabilidade para apresentar bronquiolite obliterante, visto que esta resposta não depende unicamente da extensão de lesões pulmonares. No entanto, a facilidade de acesso ao hospital facilitou a admissão da paciente e uma intervenção precoce que, nesse caso, foram cruciais para a manutenção da vida desta criança.

Pela intervenção médica precoce nesse quadro de bronquiolite obliterante, esperava-se, segundo dados da literatura, uma boa ação antiinflamatória do corticóide que, possivelmente, diminuiria a ação fibroblástica no trato respiratório e assim cursaria com a diminuição dos sintomas. Embora ainda faltem trabalhos que respaldem esta ação, a corticoterapia é recomendada por vários estudos<sup>8,13,14,26</sup>. E essa criança usou corticóide por longo prazo, assim como sugerido na literatura<sup>8,26</sup>.

A paciente está sendo acompanhada em ambulatório especializado pela mesma médica que a assistiu durante a internação. Uma discreta melhora em sua situação clínica já pôde ser observada, uma vez que a paciente está tolerando bem o desmame da oxigenoterapia, já que está em uso de O<sub>2</sub> suplementar apenas durante o sono. Entretanto, considerando-se os casos de evolução desfavorável descritos na literatura<sup>7,15</sup>, podendo inclusive culminar com o óbito, ainda é cedo para predizer qualquer prognóstico para a paciente.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a causa mais comum de bronquiolite obliterante em crianças seja pós-infecciosa, há uma ampla variedade de entidades não infecciosas relacionada ao surgimento da BO. Existem diversos relatos de casos na literatura que evidenciaram o surgimento desta doença associada à síndrome de Stevens-Johnson, sendo descrito que cerca de 1/3 das crianças com SSJ podem apresentar acometimento pulmonar e, no caso de lesão ao epitélio de vias aéreas, pode haver o desenvolvimento de BO<sup>26</sup>.

A Síndrome de Stevens-Johnson, em sua forma aguda, já apresenta altos índices de mortalidade e sua terapêutica é delicada<sup>1</sup>, e mesmo as crianças que ultrapassem esta etapa com vida ainda podem apresentar seqüelas graves, sendo poucos os indicadores que podem avaliar a probabilidade de ocorrência dessas complicações.

Deste modo, ainda que a SSJ não curse frequentemente com complicações pulmonares, e mesmo que essa não seja uma causa comum de BO em crianças, é de suma importância pensar que a obstrução das vias aéreas predispõe a um curso clínico mais grave para o paciente pediátrico. Portanto, o médico assistencialista deve sempre manter-se alerta para a possibilidade de presença de bronquiolite obliterante nessas circunstâncias.

Há na literatura a sugestão de se fazer um acompanhamento de todos os pacientes que apresentarem Síndrome de Stevens-Johnson, para que seja possível a realização de uma intervenção precoce nas crianças que forem acometidas por uma seqüela pulmonar<sup>8</sup>.

Quando frente ao diagnóstico de bronquiolite obliterante, um acompanhamento cuidadoso desses pacientes é também de grande valia, para preservar a capacidade pulmonar restante e evitar o desfecho fatal que pode acometer essas crianças, principalmente no primeiro ano de diagnóstico<sup>8,26</sup>. A provável melhora dos sintomas nos pacientes que sobreviverem após o segundo ano de doença pode tornar ainda mais gratificante este cuidado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KLIEGMAN, R. M. *et al* (Ed). *Nelson: Tratado de Pediatria*. 18.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
2. RUTH, N. *et al*. Qualidade de Vida dos Pacientes Portadores de Síndrome de Stevens-Johnson. *Arq Bras Oftalm*, n.66, p.67-70, 2003.
3. SILVA, L. A. P.; SOUSA, J. B.; QUEIROZ, E. A. Síndrome de Stevens-Johnson com Carbamazepina. *Casos Clínicos em Psiquiatria*, v.2, n.2, p.58-61, 2000.
4. BULISANI, A. C. P. *et al*. Síndrome de Stevens-Jonson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v.18, n.3, 2006.
5. YATSUNAMI, J. *et al*. Chronic Bronchobronchiolitis Obliterans Associated with Stevens-Johnson Syndrome. *Internal Medicine*, v. 34, n.8, p.772-775, 1995.
6. SHAH, A. P. *et al*. Severe Airflow Obstruction and Eosinophilic Lung Disease after Stevens-Johnson Syndrome. *Eur Respir J*, n.28, p.1276-1279, 2006.
7. DATE, H. *et al*. Living-donor Lobar Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans after Stevens-Johnson Syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, v.123, n.2, p.389-391, 2001.
8. BAKIRTAS, A. *et al*. Bronchiolitis Obliterans: A Rare Chronic Pulmonary Complication Associated with Stevens-Johnson Syndrome. *Pediatric Dermatology*, E22-E25, 2007.
9. DE LA ROCHA, S. R.; LEONARD, J. C.; DEMETRIOU, E. Potential Permanent Respiratory Sequela of Stevens-Johnson Syndrome in an Adolescent. *Journal of Adolescent Health Care*, v.6, p.220-223, 1985.
10. KIM, M. J.; LEE, K. Y. Bronchiolitis Obliterans in Children with Stevens-Johnson Syndrome: Follow-up with High Resolution CT. *Pediatr Radiol*, n.26, p.22-25, 1996.

11. KAMADA, N. *et al.* Chronic Pulmonary Complications Associated with Toxic Epidermal Necrolysis: Report of a Severe Case with Anti-Ro/SS-A and a Review of the Published Work. *Journal of Dermatology*, v.33, p.616-622, 2006.
12. YALÇIN, E. *et al.* Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration*, n.70, p.371-375, 2003.
13. ZHANG, L.; ABREU E SILVA, F. Bronquiolite Obliterante em Crianças. *Jornal de Pediatria*, v.76, n.3, p.185-192, 2000.
14. HARDY, K. A.; SCHIDLOW, D. V.; ZAERI, N. Obliterative Bronchiolitis in Children. *Chest*, n.93, p.460-466, 1988.
15. TSUNODA, N. *et al.* Rapidly Progressive Bronchiolitis Obliterans Associated with Stevens-Johnson Syndrome. *Chest*, n.98, p.243-245, 1990.
16. EPLER, G. R. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia: Definition and Clinical Features. *Chest*, n.102, p.2-6, 1992.
17. SJS FOUNDATION. The Facts About Stevens-Johnson Syndrome. Disponível em: <http://www.sjsupport.org/forphysicians.shtml>. Acesso em: 27 de ago. 2010.
18. NGAN, V.; OAKLEY, A.; DYALL-SMITH, D. Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Disponível em: <http://dermnetz.org/reactions/sjs-ten.html>. Acesso em: 27 de ago. 2010.
19. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. (Ed). *Cecil: Tratado de Medicina Interna*. 22ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
20. RYU, J. H.; MYERS, J. L.; SWENSEN, S. J. Bronchiolar Disorders. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.168, p.1277-1292, 2003.
21. BOEHLER, A. *et al.* Bronchiolitis Obliterans after Lung Transplantation: a Review. *Chest*, n.114, v.5, p.1411-1426, 1998.

22. KLEIN, P.A. *et al.* Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1124127-overview>. Acesso em: 27 de ago. 2010.
23. REIS, P. A. B. *et al.* Lesões Cutâneo-Mucosas Provocadas por Dipirona. Disponível em: [http://www.revistamedicaanacosta.com.br/10\(1\)/artigo\\_6.htm](http://www.revistamedicaanacosta.com.br/10(1)/artigo_6.htm). Acesso em: 27 de ago. 2010.
24. RZANY, B. *et al.* Risk of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis During First Weeks of Antiepileptic Therapy: a Case-control Study. *The Lancet*, v.353, n.9171, p.2190-2194, 1999.
25. KIM, C. K. *et al.* Bronchiolitis Obliterans in the 1990s in Korea and the United States. *Chest*, n.120, v.4, p.1101-1106, 2001.
26. CHIU, C.Y. *et al.* Bronchiolitis Obliterans in Children: Clinical Presentation, Therapy and Long-term Follow-up. *Journal of Paediatrics and Child Health*, n.44, p.129-133, 2008.
27. BRETT, A. S.; PHILLIPS, D.; LYNN, A.W. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Stevens-Johnson Syndrome. *Southern Medical Journal*, v.94, n.3, p.342-343, 2001.
28. BOTT, L. *et al.* Syndrome de Stevens-Johnson Sévère chez l'Énfant: À Propos de 4 Observations. *Archives de Pédiatrie*, n.14, p.1435-1438, 2007.
29. FAN, L. L.; KOZINETZ, C. A. Factors Influencing Survival in Children with Chronic Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.156, p. 939-942, 1997.
30. COLOM, A. J. *et al.* Risk Factors for the Development of Bronchiolitis Obliterans in Children with Bronchiolitis. *Thorax*, v.61, n.6, 2006.