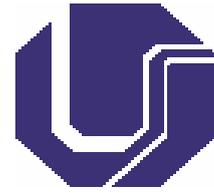




Residência Multiprofissional



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL - PROGRAMA DE ATENÇÃO AO
PACIENTE EM ESTADO CRÍTICO**

JÉSSICA BRENDA RODRIGUES DE MEDEIROS

**TERAPÊUTICA ODONTOLÓGICA EM MANIFESTAÇÃO ORAL
DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON DURANTE
TRATAMENTO ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO.**

**UBERLÂNDIA
2020**

JÉSSICA BRENDA RODRIGUES DE MEDEIROS

**TERAPÊUTICA ODONTOLÓGICA EM MANIFESTAÇÃO ORAL
DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON DURANTE
TRATAMENTO ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO.**

*Trabalho de conclusão de Residência apresentado a
COREMU da Universidade Federal de Uberlândia,
como requisito parcial para obtenção do certificado de
conclusão de residência.*

Orientador: Ms. Dhiancarlo Rocha Macedo

UBERLÂNDIA

2020



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE RESIDENCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE (UNI E MULTIPROFISSIONAL) – PRAPS/FAMED/UFU
COMISSÃO DE RESIDENCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE – COREMU/UFU

APÊNDICE IV

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA

Às 13h do dia 18 de fevereiro de 2020, no sala 200 do Bloco 8C, no Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se em sessão pública, a Comissão Julgadora para a defesa do Trabalho de Conclusão de Residência TCR : **“TERAPÊUTICA ODONTOLÓGICA EM MANIFESTAÇÃO ORAL DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON DURANTE TRATAMENTO ONCOLÓGICO: RELATO DE CASO”** de autoria da residente **Jéssica Brenda Rodrigues de Medeiros**. O **Me. Dhiancarlo Rocha Macedo**, presidente da comissão e orientador da residente, Cirurgião Dentista do Hospital do Câncer convidou para compor a Comissão Julgadora os membros titulares: **Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes**, Cirurgiã Dentista do Hospital do Câncer, **Dr. Luiz Fernando Barbosa de Paulo**, Cirurgião Dentista do Hospital do Câncer. A Comissão teve por suplente: **Me. Rafael Resende de Miranda**, Cirurgião Dentista pós graduando na FOUFU. Iniciando os trabalhos, o Sr. Presidente concedeu a palavra ao residente por 15 minutos, para exposição de seu trabalho, tendo 5 minutos de acréscimo. A seguir, o Sr. Presidente concedeu a palavra, pela ordem, sucessivamente, aos Srs. examinadores que passaram a arguir a residente por, no máximo, 10 minutos cada, tendo sido assegurado a eles igual tempo para resposta. Terminada a arguição que se desenvolveu dentro dos termos regulamentais a Comissão, em sessão secreta, emitiu o parecer final.

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o (a) residente:

Aprovado Reprovado

com as seguintes recomendações: _____

sem nenhuma recomendação.

Nada mais havendo a tratar, encerraram-se os trabalhos às 13 horas e 50 minutos. Na forma regulamentar, foi lavrada a presente ata que depois de lida e considerada em conformidade, foi assinada pelos membros da Comissão.

Me. Dhiancarlo Rocha Macedo _____

Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes _____

Dr. Luiz Fernando Barbosa de Paulo _____

Me. Rafael Resende de Miranda _____

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes

Luiz F.B. Paulo

Veloso Guedes

Rafael Resende de Miranda

SUMÁRIO

1.	RESUMO-----	05
2.	ABSTRACT-----	06
3.	INTRODUÇÃO-----	07
4.	RELATO DE CASO-----	07
5.	DISCUSSÃO-----	11
6.	CONCLUSÃO-----	12
7.	REFERÊNCIA-----	13

RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é relatada como uma incomum reação de hipersensibilidade tardia associada principalmente ao uso de medicamentos, e que se manifesta prioritariamente através de erupções cutâneas, ulcerações nas membranas mucosas que revestem a boca, órgão genital e olhos. O Dimaleato de Afatinibe é uma medicação inibidora da tirosina quinase que tem como alvo o Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR), indicada em monoterapia para o tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas e que apresenta como efeito adverso raro a SSJ. O presente relato tem por objetivo apresentar um caso clínico de manifestação da SSJ em um paciente jovem do sexo masculino, após uso de Dimaleato de Afatinibe para tratamento de um adenocarcinoma pulmonar, com ênfase na perspectiva terapêutica odontológica em relação às manifestação orais de tal condição.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson; Mucosite Oral; Afatinibe; Neoplasias pulmonares.

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is reported as an uncommon delayed hypersensitivity reaction primarily associated with drug use, manifested primarily through rashes, ulcerations of the mucous membranes lining the mouth and genitals, and conjunctivitis. Afatinib Dimaleate is a tyrosine kinase inhibitor medication that targets Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), which is indicated as a monotherapy for the treatment of non-small cell lung carcinoma and has a rare adverse effect on SJS. The present report aims to present a unique case of SJS manifestation in a young male patient after Afatinib Dimaleate treatment for pulmonary adenocarcinoma, with emphasis on the dental therapeutic perspective in relation to oral manifestations of this condition.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome; Oral mucositis; Afatinib; Lung neoplasms.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) foi relatada pela primeira vez no ano de 1922, sendo considerada como uma reação de hipersensibilidade tardia relacionada principalmente à medicamentos, infecções e contato com produtos químicos, sendo caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas como erupções cutâneas caracterizada como uma mácula eritematosa e centro necrótico com aspecto em alvo, inflamação da mucosa oral, genital e conjuntivite grave^{1,2}.

A SSJ é considerada como um evento raro acometendo 0,4 a 1 caso a cada 1 milhão de pessoas, sendo fatal em 1 a 5% dos casos registrados, não havendo predileção por idade ou raça, porém com maior incidência no sexo feminino na proporção de 2:3 em relação ao sexo masculino^{1,2,3}. Sua patogênese está associada principalmente ao uso de medicamentos incluindo antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais e medicamentos antiepilépticos, sendo que a maioria destes pode induzir a Síndrome^{1,3}.

O Dimaleato de Afatinibe é um inibidor da tirosina quinase de molécula pequena (TKI), que atua de forma irreversível no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), reduzindo o crescimento e induzindo a apoptose de células não pequenas no câncer de pulmão, mama, pâncreas e colorretal^{4,5}. O medicamento pode produzir efeitos adversos que afetam a pele, incluindo erupções cutâneas com prurido, estomatites, mucosites, diarreia e paroníquia, tendo como um efeito adverso raro a manifestação da SSJ^{4,5,6,7,8}.

Portanto, este estudo tem por objetivo apresentar um caso de manifestação da SSJ associada ao uso do Dimaleato de Afatinibe, com ênfase na terapêutica odontológica, de um paciente jovem do gênero masculino, em tratamento de adenocarcinoma pulmonar.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 38 anos, diagnosticado com adenocarcinoma de pulmão, tendo realizado seis sessões de quimioterapia com Carboplatina e Paclitaxel no Setor de Oncologia do Hospital do Câncer em Uberlândia, Minas Gerais - Brasil. Durante o tratamento quimioterápico iniciou com episódios convulsivos sendo realizados exames de imagem que constataram múltiplas metástases incluindo carcinomatose meníngea.

Devido ao quadro metastático a equipe médica optou por iniciar radioterapia (10 sessões/300cGy) nas regiões de crânio e coluna cervical, e terapia medicamentosa coadjuvante com Dimaleato de Afatinibe, que é o medicamento de escolha para pacientes adultos que apresentam adenocarcinoma em estágio avançado.

Após 25 dias do uso desta medicação o paciente compareceu ao pronto socorro médico apresentando rash cutâneo pruriginoso proeminente em tronco

e membros (Figura 1), associado à conjuntivite purulenta (Figura 2) e ulceração oral intensa (Figura 3) associado à disfagia, quadro clínico compatível com a SSJ.



Figura 1 – Imagem de tronco demonstrando rash cutâneo



Figura 2- Imagem demonstrando conjuntivite purulenta

Diante deste quadro, a equipe médica indicou a suspensão do Dimaleato de Afatinibe e internação do paciente para tratamento multiprofissional. Até a melhora do quadro clínico foram 19 dias de internação, sendo que durante este período foi necessário à colocação de sonda nasoenteral por incapacidade de

o paciente manter aporte nutricional via oral, evoluindo com quadro de desnutrição. As seguintes medicações foram prescritas pela equipe médica para controle sintomatológico: gentamicina na forma tópica em lesões de pele; cefalexina para cobertura infecciosa; colírio de moxifloxacino e colírio de dexametasona associado à neomicina e polimixina B para quadro de conjuntivite.

Devido à presença de úlceras em cavidade oral, no dia da internação, foi solicitado acompanhamento odontológico. Em exame clínico inicial foram observadas lesões em ventre e bordo bilateral de língua, mucosa jugal bilateral e gengiva, além de lesões crostosas e sanguinolentas em lábios (Figura 3).



Figura 3- Imagem intra e extra oral demonstrando lesões ulceradas compatível com quadro de mucosite oral severa

Para o tratamento da mucosite e levando em consideração o estado imunológico que o paciente se encontrava, a equipe de odontologia hospitalar realizou a prescrição de fluconazol sistêmico, 1 cápsula de 150mg ao dia por 05 dias, sendo que a equipe médica sugeriu estender por mais 05 dias,

totalizando 10 dias consecutivos de uso, vitamina E em cápsula de 400mg, rompida e aplicada na mucosa oral de 06 em 06 horas, propionato de clobetasol 0,05% manipulado com nistatina 100.000UI para bochechos de 10ml, de 08 em 08 horas, bochechos com hidróxido de alumínio e magnésio 10ml, de 08 em 08 horas, e aplicações diárias de laser de baixa potência, 05 vezes na semana, luz vermelha, 660nm, potência de 100 mW, área do feixe de 3 mm², energia de 1 J, tempo de 10s por ponto de aplicação, dose de 33 J/cm², com ponta do feixe em contato direto e perpendicular à área afetada da mucosa oral (Laser Modelo Duo Portátil, MMOptics Ltda, São Carlos, São Paulo, Brasil). A terapêutica medicamentosa e a laserterapia em cavidade oral foram realizadas por um período de 10 dias.

Na avaliação pré-alta hospitalar notou-se a resolução das manifestações orais (figura 5) e cutâneas (figura 6). Atualmente o paciente encontra-se em cuidados paliativos para o adenocarcinoma pulmonar e metástases.



Figura 5 – Imagem intra e extra oral demonstrando melhora de lesões após 10 dias de tratamento



Figura 6 – Imagem de tronco demonstrando resolução de rash cutâneo

DISCUSSÃO

O Dimaleato de Afatinibe é uma medicação de eleição para pacientes adultos com câncer de pulmão de células não pequenas, com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no EGFR^{5,7}.

Em 2016, Doesch et al.⁵ relataram o primeiro caso de SSJ associado ao Dimaleato de Afatinibe⁴. Em ensaios clínicos os eventos adversos mais comuns associados a esta medicação foram erupções cutâneas e acne (15-16%), diarreia (5-14%), paroníquia (11%), estomatite ou mucosite (5%), sendo que quando expressos de forma mais agressiva acometendo entre 10 e 30% da superfície corporal seriam descritos como SSJ⁵.

A SSJ é caracterizada como uma reação de hipersensibilidade, representada clinicamente por erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, conjuntivite e inflamação da mucosa oral⁹, quadro este apresentado pelo paciente em questão. Os sinais clínicos mais graves começam a surgir entre o 5º e 28º dia de uso da medicação⁴. No caso relatado as erupções cutâneas tiveram início a partir do 25º dia.

A suspensão do fármaco é a mais importante ação terapêutica, visto que quanto mais prolongado o uso mais deletério se torna para o paciente. A mucosite oral intensa trouxe consequências à qualidade de vida do paciente, pois as ulcerações causaram dor intensa, dificuldades para alimentação, gerando quadro de desnutrição, disfonia e incapacidade de realizar uma higienização oral satisfatória.

Para minimizar o número de lesões e desconforto oral do paciente no caso referido, a equipe de odontologia hospitalar optou pelo uso de fluconazol sistêmico por reduzir o aparecimento de infecções secundárias por *Candida Albicans*, e o bochecho com a solução de hidróxido de alumínio e magnésio por ser um citoprotetor que atua na neutralização da acidez do pH salivar.

O uso tópico da vitamina E foi indicado por esta atuar como um agente protetor da mucosa bucal possuindo ação antioxidante e estabilizadora da membrana¹⁰. O propionato de clobetasol 0,05% é um corticosteróide que auxilia na redução da inflamação das lesões orais, sendo prescrito na forma manipulada junto da nistatina 100.000UI/ml por apresentar como um efeito adverso o desenvolvimento de candidíase pseudomembranosa aguda causada por imunossupressão local¹¹.

A fototerapia a laser tem sido utilizada para prevenir e tratar lesões orais por possuir efeitos analgésicos e de cicatrização graças à sua capacidade de modular processos metabólicos através dos efeitos celulares da sua energia de radiação, sendo aplicado de forma simples e atraumática, havendo boa aceitação pelos pacientes¹². A radiação no espectro visível é absorvida pelos cromóforos na cadeia respiratória mitocondrial aprimorando a produção de adenosina trifosfato e metabolismo celular, acelerando assim a cicatrização. Além disso, efeitos na transmissão do impulso nervoso, incluindo alterações no limiar de dor dos nociceptores, liberação de endorfinas e redução da dor aguda foram descritos¹³.

CONCLUSÃO

O protocolo terapêutico adotado pela equipe de odontologia foi embasado nos estudos científicos existentes e apresentou ótimos resultados, porém se faz necessário um maior número de pesquisas e relatos semelhantes que fortifiquem tal conduta, visto que a presente condição é rara e pouco referenciada na literatura atual.

Referência

1. Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H, Rocha AL, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. *Lung Cancer* [Internet]. 2019;20(4):898–904. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003>
2. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Otohinoyi DA, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis; extensive review of reports of drug-induced etiologies, and possible therapeutic modalities. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(4):730–8.
3. Carrasquillo OY, Santiago-vazquez M, Cardona R, Cruz-manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a retrospective descriptive study. 2019;
4. Nühren VP, Schön MP, Mössner R. Stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap in a NSCLC patient treated with afatinib. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2018;16(2):199–201.
5. Doesch J, Debus D, Meyer C, Papadopoulos T, Schultz ES, Ficker JH, et al. Afatinib-associated Stevens-Johnson syndrome in an EGFR-mutated lung cancer patient. *Lung Cancer* [Internet]. 2016;95:35–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.02.015>
6. Oda T, Sawada Y, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, Yoshioka M, et al. Fixed drug eruption-like macules caused by febuxostat. *Eur J Dermatology*. 2016;26(4):412–3.
7. De Marinis F, Catania C, Passaro A. Afatinib in NSCLC harbouring EGFR mutations. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(4):e148–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70402-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70402-9)
8. Chen X, Zhu Q, Zhu L, Pei D, Liu Y, Yin Y, et al. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2013;81(2):155–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.02.021>
9. Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):292–7.
10. Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and / or Radiotherapy : Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001 Sep-Oct;51(5):290-315. doi: 10.3322/canjclin.51.5.290.
11. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR-A, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2002 Mar 1;93(3):264–70. Available from: <https://doi.org/10.1067/moe.2002.120522>
12. Simões A, De Freitas PM, Bello-Silva MS, Tunér J, De Paula Eduardo C. Laser phototherapy for stevens-johnson syndrome: A case report. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(1):67–9.
13. Rocha AL, De Souza AF, Nunes LFM, Cunha ND de S, Lanza CRM, Travassos DV, et al. Treatment of oral manifestations of toxic epidermal necrolysis with low-level laser therapy in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):e27–30.