

## Fotobiomodulação na síndrome de stevens-johnson: relato de caso

### *Photobiomodulation for stevens–johnson syndrome: case report*

Juliana Carvalho Schleder<sup>1\*</sup>, Juliana Lenzi<sup>2</sup>, Júlia Caroline Pinheiro Charneski<sup>1</sup>, Débora Melo Mazzo<sup>1</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Stevens-Johnson (SSJ) é uma doença causada por hipersensibilidade a imunocomplexos e pode ser desencadeada por distintos fármacos, dentre eles a fenitoína. Devido sua complexidade e raridade, ainda não há consenso de tratamento padrão ouro, porém sabe-se da necessidade da atuação multidisciplinar. Para os cuidados com as feridas, pode-se citar os curativos e a fotobiomodulação (FBM). **Objetivo:** Relatar o uso da FBM como terapia complementar em um caso de SSJ no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HU-UEPG). **Métodos:** Paciente sexo feminino, 26 anos, deu entrada na unidade de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de SSJ secundária ao uso de fenitoína, escore de SCORTEN 1, com área sem epitélio íntegro 10-30% e área acometida por lesões de 94,5%, poupando apenas o couro cabeludo. Foi abordada e tratada por uma equipe multidisciplinar e solicitado vaga em centro de especializado em queimados. No sétimo dia de UTI foi iniciado tratamento com FBM, 2 J por ponto, distância entre pontos de 2cm, comprimento onda vermelho (660nm), nas feridas que não apresentavam secreção, foram cinco sessões com intervalo de três dias entre a terceira e a quarta. **Resultados:** A paciente apresentou melhora visível das lesões cutâneas e recebeu alta hospitalar 5 dias após cessação da FBM. **Conclusão:** O uso da FBM pode ser efetiva no tratamento complementar da fase aguda SSJ desencadeada por fenitoína.

**Palavras-chave:** Terapia com Luz de Baixa Intensidade, Modalidades de Fisioterapia, Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos.

<sup>1</sup>Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais – HU-UEPG, Serviço de Fisioterapia – Ponta Grossa, PR - Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Programa de Pós-Graduação Em Clínica Médica – Campinas, SP - Brasil.

#### Instituição:

Universidade Estadual de Ponta Grossa – Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais. Ponta Grossa. PR - Brasil.

#### \* Autor Correspondente:

Juliana Carvalho Schleder  
E-mail: juschleder@yahoo.com.br

Recebido em: 28/07/2020.

Aprovado em: 07/09/2020.

## ABSTRACT

**Introduction:** Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a disease caused by hypersensitivity to immune complexes and can be triggered by different drugs, including phenytoin. Due to its complexity and rarity, there is still no consensus on gold standard treatment, but the need for multidisciplinary action is known. For wound care, dressings and photobiomodulation (PBM) can be mentioned. **Objective:** This study is to report the use of PBM as complementary therapy in a case of SJS at Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HU-UEPG). **Methods:** A 26-year-old female patient was admitted to the intensive care unit (ICU) diagnosed with SJS secondary to the use of phenytoin, SCORTEN score 1, with an area without intact epithelium 10-30% and an area affected by injuries of 94.5 %, saving only the scalp. She was approached and treated by a multidisciplinary team which requested a place in a specialized burn center. On the seventh day of ICU, treatment with PBM, 2J per point was started, distance between points of 2cm, red wave length (660nm), in wounds that did not present secretion, with a total of five sessions with an interval of three days between the third and fourth. **Results:** The patient showed a visible improvement of skin lesions and was discharged from hospital 5 days after cessation of PBM. **Conclusion:** Use of PBM can be effective in complementary treatment of acute SJS phase triggered by phenytoin.

**Keywords:** Low-Level Light Therapy, Physical Therapy Modalities, Drug Hypersensitivity Syndrome.

## INTRODUÇÃO

Síndrome Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação rara que atinge sete pessoas em um milhão com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10%<sup>1,2</sup>. A SSJ é uma doença causada por hipersensibilidade a imunocomplexos e pode ser desencadeada por distintos fármacos<sup>2</sup>. Afeta mais comumente a pele e membrana da mucosa e olhos, em diferentes graus de severidade, desde uma erupção cutânea inicial até o descolamento epidérmico, aumentando o risco de infecção assim como alterando funcionalmente a estrutura acometida<sup>2,3</sup>.

Devido à complexidade da SSJ e a falta de um consenso de tratamento padrão, o gerenciamento está primariamente focado em interromper a fase aguda para minimizar o índice de mortalidade precoce. Atualmente, sabe-se da importância da abordagem multidisciplinar e a escolha para o tratamento engloba cuidados intensivos, associando combinação medicamentosa e cuidados com as feridas, com curativos<sup>2,4</sup>, e quando necessário a aplicação de agentes físicos como a fotobiomodulação (FBM).

A FBM com laser de baixa potência representa uma modalidade emergente para alterar o gerenciamento das condições do tecido. Vários estudos foram realizados para investigar os eventos celulares e moleculares que explicam os efeitos da luz nos sistemas orgânicos<sup>5-10</sup>. Seu benefício, já demonstrado, inclui melhora da dor<sup>5</sup>, aceleração do reparo tecidual<sup>6</sup> e mitigação dos processos inflamatórios.<sup>7</sup>

Portanto, o objetivo deste relato de caso é apresentar o uso da FBM como terapia complementar em um caso de SSJ no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais (HU-UEPG, Paraná, Brasil).

## DESCRIÇÃO DO CASO

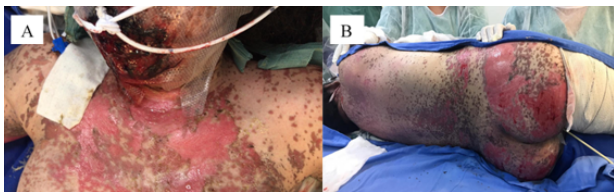
Paciente sexo feminino, 26 anos, internada em unidade de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de SSJ. Há seis anos apresentou um episódio de crise convulsiva após o parto de seu segundo filho, porém sem tratamento ambulatorial. Em 25/08/2019 apresentou crise convulsiva tipo tônico-clônica, ao procurar serviço de saúde, paciente foi medicada e recebeu alta. No dia seguinte apresentou nova crise e procura novamente serviço de saúde, permanecendo internada. Recebe alta com encaminhamento para neurologista e prescrição de fenitoína 100mg, via oral, a cada 8 horas. Na sequência evoluiu com picos febris (38,9°C), edema em região cervical unilateral e odinofagia.

Em 09/09/2019 procurou atendimento hospitalar em sua cidade de origem, com queixa de febre, edema laríngeo e odinofagia, foi medicada com benzilpenicilina benzatina e orientada a retornar para casa. Após, evoluiu com piora da febre e quadro álgico, apresentando também *rash* cutâneo.

No dia 18/09/2019, foi admitida no HU-UEPG. À admissão apresentava lesões eritemato-bolhosas confluentes, principalmente em tronco e membros superiores e sinal de Nikolsky positivo, mucosa oral com lesão e edema, sendo diagnosticada com SSJ.

Relatou fazer uso contínuo de anticoncepcional oral (levonorgestrel 0,15 Mg + etilnilestradiol 3%) e fenitoína 100mg a cada 8 horas. Foi avaliada pela ginecologia, sendo observado edema vulvar sem lesões, pela oftalmologia que observou hiperemia conjuntival e secreção mucóide orientando uso de dexametasona 0,1% colírio a cada 6 horas associado a dextrano, pela neurologia que orientou suspender o anticonvulsivante, e pela cirurgia plástica que orientou colocar a paciente na Central de Leitos para tentar transferência para centro de referência de queimados.

Apresentou agravamento do quadro clínico e foi encaminhada para unidade de terapia intensiva (UTI) no dia 21/09/2019 devido à êmesecom presença de sangue associada a quadro de hipotensão êmese com. Apresentava escore de SCORTEN 1, com área sem epitélio íntegro 10-30% e área acometida por lesões: 94,5%, poupando apenas o couro cabeludo, presença de exantema difuso com formação de lesões vesículo-bolhosas múltiplas em face, tronco e membros, eritema conjuntival, ulcerações sangrantes e crostas hemáticas presentes por toda a extensão dos lábios e comissuras bilateralmente (Figura 1).



**Figura 1.** (A) Lesões iniciais em pescoço e colo. (B) Lesões iniciais em região glútea.

Além da hidrocortisona e da ciclosporina, a fim de prevenir ou minimizar infecções secundárias, problemas gástricos, dor e outras complicações foi medicada com morfina, bromoprida, omeprazol, cetoprofeno e enoxaparina sendo que no dia 22/09/2019 foi acrescentado em sua prescrição fentanil em bomba e paracetamol. Curativos foram realizados pela equipe de enfermagem de forma estéril com aplicação de sulfadiazina de prata nas lesões abertas, Mepitel<sup>®</sup> nos locais bolhas ou descamação difusa, alginato com prata locais com descamação total epiderme, curativo antimicrobiano à base de cloreto de dialquilcarbamoil nos locais descamação difusa da epiderme e espuma multicamadas em locais com presença exsudato.

No dia 24/09/2019 foi encaminhada ao centro cirúrgico para troca de curativos sob anestesia. Apresentava as mesmas lesões supracitadas somada a presença de grande quantidade de exsudato seroso sem odor fétido em membros superiores e coxas, região lombar e glúteos. Abdome, tórax posterior e pernas presença exantema de aspecto seco coloração escurecida. Dia 26/09/2019 realizada nova abordagem em centro cirúrgico.

Baseado nas evidências científicas quanto ao uso da FBM como modulador do processo inflamatório, assim como para aceleração do processo de reparação tecidual<sup>6,7</sup> a fisioterapia iniciou a FBM nas lesões que não apresentavam secreção local. A escolha por aplicar a FBM apenas nas regiões sem secreção foi um consenso entre a equipe multidisciplinar, devido ao uso de curativos que não poderiam ser trocados com grande frequência. A aplicação da FBM era realizada em conjunto com a troca de curativos feita pela equipe da enfermagem, logo após a limpeza do local e antes da colocação do novo curativo. A irradiação era aplicada com

a ponteira do laser, protegida por filme transparente estéril, em contato direto de forma perpendicular a pele da paciente, para tal foi utilizado o equipamento laser portátil (Photon Laser DMC, São Carlos, São Paulo, Brasil) com 100mW.

Para os parâmetros determinados foram utilizados 2J por ponto; distância entre pontos de 2cm, comprimento onda vermelho (660nm); *spot size* 0,03 cm<sup>2</sup> por 20-40 s/cm<sup>2</sup> total de radiação pelo tempo de sessão 360J, o que é preconizado na janela terapêutica para efeitos biomodulatórios com este aparelho.

Foram realizados cinco atendimentos utilizando FBM, todos pela mesma fisioterapeuta, priorizando as regiões mais acometidas conforme avaliação visual diária. Nas regiões do pescoço, toracoabdominal, nos dias 27, 28 e 29 de setembro, em mamilar e axilar média nos dias 28 e 29 de setembro, dia 03 de outubro em glúteos e posteriores de coxa, e 04 de outubro apenas em região glútea. As regiões de glúteo e posteriores de coxa foram tratadas mais tardiamente, quando não havia mais ocorrência de exsudato no local. Foi aplicada a escala numérica da dor com a paciente, pré e pós procedimento, a qual relatou ausência de dor em todos os atendimentos (Figura 2).



**Figura 2.** Final das 5 sessões (A) Região do pescoço e colo. (B) Região glútea.

A paciente recebeu alta da UTI no dia 02/10/2019, sendo encaminhada para a enfermaria, para continuidade dos cuidados, recebeu alta hospitalar no dia 09/10/2019 com orientação para retorno ambulatorial, do qual recebeu alta em 07/02/2020 apresentando somente manchas hipercrômicas em membros superiores, inferiores e tronco, secundárias ao quadro.

## DISCUSSÃO

O fator desencadeante da SSJ nesta paciente foi a hipersensibilidade devido o uso de fenitoína, este medicamento é o anticonvulsivante mais comumente prescrito e também é a droga que mais causa reação cutânea<sup>1</sup>.

O manejo da SSJ durante a fase aguda é extremamente complexo e ainda não bem estabelecido na literatura<sup>3</sup>, tanto em relação à estratégia medicamentosa utilizada quanto aos curativos aplicados.

O protocolo estabelecido para esse caso considerou o tipo de luz usada, bem como as camadas de tecido que precisaram ser irradiados. Neste contexto o uso da luz vermelha que tem como propósito estimular os fotorreceptores da membrana plasmática mitocondrial<sup>6,9</sup>, assim como a escolha da energia por ponto foram baseados em achados literários previamente estudados e amplamente discutidos

pela equipe multidisciplinar do nosso serviço. Encontramos fortes evidências do comprimento de onda vermelho com energia variando entre 1 a 4J<sup>5,6</sup>. Embora o efeito da fototerapia como técnica de reparação tecidual possa ser aplicada com segurança sua dosimetria ainda permanece incerta, apresentando uma variabilidade na literatura<sup>6,10</sup>.

A paciente permaneceu um total de 22 dias internada, sendo 12 deles em UTI, o que vai de encontro à média de dias de internamento em UTI do estudo de McCulloughe cols.<sup>4</sup>, que relatou 15 anos de experiência com SSJ e identificou uma média de 12,4 dias de permanência em UTI.

Em nossas buscas literárias, encontramos apenas um único relato sobre a FBM na SSJ, Simões e cols.<sup>8</sup> descreveram o desfecho benéfico para o alívio de dor e melhora da cicatrização oral em um paciente pediátrico com SSJ desencadeada igualmente por um anticonvulsivante, neste caso o fenobarbital. Possivelmente os esforços em acelerar o processo de cicatrização foram focados nesta região por conta da dificuldade de comunicação dos pacientes e ingesta alimentar para manutenção da nutrição adequada, o que torna o nosso relato pioneiro e relevante.

É sabido que a resposta natural do organismo para reparar a mucosa oral é mais rápida que na pele<sup>11</sup>. O epitélio que reveste todas as superfícies internas e externas do ser humano é constituído por queratinócitos, porém sua função difere, principalmente no que se diz respeito a resposta à e recuperação de lesões. Os queratinócitos orais e fibroblastos proliferam mais rapidamente do que os queratinócitos e fibroblastos da pele<sup>11</sup>. Este crescimento mais rápido dos queratinócitos orais pode ser resultado da produção de diferentes citocinas e fatores de crescimento, como peptídeo alfa regulado pelo crescimento, interleucina-8, e TNF- $\alpha$ <sup>12</sup>. Seguindo esta linha, a FBM pode ser um estimulante ao processo de reparo tecidual, pois modula mediadores químicos<sup>7</sup>, acelerando a proliferação dos queratinócitos e consequentemente o reparo do tecido da pele que é mais lento que da mucosa oral.

Embora os mecanismos subjacentes da FBM não sejam totalmente elucidados, foi postulado que seu benefício venha a partir da absorção principalmente pelo Citocromo C oxidase mitocondrial (COX) levando ao aumento na síntese de trifosfatos de adenosina (ATPs), monofosfatos de adenosina cíclica (cAMPs), potencial de membrana mitocondrial, óxido nítrico (NO) e concentração de íons cálcio. Além disso, influencia no estado redox intracelular<sup>13</sup>, reduz os níveis séricos de mediadores químicos pró-inflamatórios como a interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), e aumenta a expressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)<sup>7</sup>.

Devido esses efeitos é possível supor que a FBM no comprimento de onda vermelho tem ação no mecanismo de modulação do processo inflamatório, que parece favorecer a mudança da fase inflamatória para a fase proliferativa do processo de reparo tecidual, bem como estimula a angiogênese<sup>7</sup>, induz vasodilatação arteriolar de forma imediata e duradoura o que resulta em aumento do fluxo capilar e tecido de perfusão no local<sup>9</sup> e favorece a remodelação<sup>7</sup> acelerando o processo de reparação tecidual<sup>6</sup>. Portanto, é plausível que estes efeitos estejam diretamente ligados a uma cascata de sinalização de reparação tecidual e concomitante modulação do processo doloroso<sup>13</sup>.

Outro ponto importante a ser levantado é que edema / pressão tecidual, condição encontrada na SSJ<sup>3</sup>, é

considerado um fator que pode influenciar negativamente na cicatrização<sup>14</sup>. Esta complicação também pode ser reduzida com a FBM no comprimento de onda utilizado na paciente (660nm), conforme descreve a revisão de Hosseinpour e cols<sup>10</sup>.

Por isso acredita-se que a FBM foi um fator contribuidor para que a paciente tenha melhorado ao ponto de receber alta hospitalar enquanto aguardava vaga em um centro de referência de queimados, minimizando custos e prevenindo riscos decorrentes de internamento prolongado em diversas instituições, já que no estudo de McCulloughe cols.<sup>4</sup> dos 40 pacientes relatados, 18 necessitaram transferência para outros centros elevando o número de dias de internamento em UTI para 17,3.

Por fim, considerando o processo de reparo tecidual, dependendo da etapa, determinadas células e mediadores possuem relevância mais destacada, devendo ser os balizadores das condutas terapêuticas a serem adotadas quando a intervenção sobre o processo for necessária, como é o caso da SSJ. Para a otimização da intervenção, torna-se necessário conhecimento prévio da cronologia da lesão, a fim de presumir a etapa e os prováveis eventos de ocorrência naquele dado momento e só então eleger qual forma de intervenção teria a maior probabilidade de potencializar o evento predominante<sup>15</sup>, no entanto, a fisioterapia dispõe de um agente que de acordo com evidências científicas, seu uso parece ser promissor em todas as fases do reparo tecidual. Contudo os melhores parâmetros e o tempo ideal de aplicação ainda estão incertos, permanecendo o desafio pela incidência e forma de apresentação em cada caso da SSJ, já que a diversidade de medicamentos e curativos utilizados para o tratamento dificultam a mensuração da ação do laser exclusivamente.

---

## CONCLUSÃO

Nós demonstramos que uso da FBM pode ser efetiva no tratamento complementar da fase aguda SSJ desencadeada por fenitoína. Sugerimos que estudos mais robustos, utilizando-se de exames mais precisos como mediadores químicos e análises histológicas, sejam realizados para melhor entendimento da ação na lesão e assim possivelmente definição dos melhores parâmetros.

---

## REFERÊNCIAS:

1. Kodliwadm A. Phenytoin-induced stevens-johnson syndrome with myocarditis: A rare case report. *Int Med Case Rep J.* 2017;10:229–31.
2. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Adv Emerg Nurs J.* 2019;41(1):56–64.
3. Lin CC, Chen CB, Wang CW, Hung SI, Chung WH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;8:409.
4. McCullough M, Burg M, Lin E, Peng D, Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. *Burns [Internet].* 2017;43(1):200–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2016.07.026>

5. John SS, Mohanty S, Chaudhary Z, Sharma P, Kumari S, Verma A. Comparative evaluation of Low Level Laser Therapy and cryotherapy in pain control and wound healing following orthodontic tooth extraction: A double blind study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2020;48(3):251–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.012>
6. Machado RS, Viana S, Sbruzzi G. Low-level laser therapy in the treatment of pressure ulcers: systematic review. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2017;32(4):937–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-017-2150-9>
7. Taradaj J, Shay B, Dymarek R, Sopel M, Walewicz K, Beeckman D, et al. Effect of laser therapy on expression of angio-and fibrogenic factors, and cytokine concentrations during the healing process of human pressure ulcers. *Int J Med Sci*. 2018;15(11):1105–12.
8. Simões A, de Freitas PM, Bello-Silva MS, Tunér J de PEC. Laser phototherapy for Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(1):67–9.
9. Gavish L, Hoffer O, Rabin N, Halak M, Shkilevich S, Shayovitz Y, et al. Microcirculatory Response to Photobiomodulation—Why Some Respond and Others Do Not: A Randomized Controlled Study. *Lasers Surg Med*. 2020;(February):1–10.
10. Hosseinpour S, Tunér J, Fekrazad R. Photobiomodulation in Oral Surgery: A Review. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg*. 2019;37(12):814–25.
11. Roh JL, Lee J, Kim EH, Shin D. Plasticity of oral mucosal cell sheets for accelerated and scarless skin wound healing. *Oral Oncol* [Internet]. 2017;75(September):81–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.10.024>
12. Li J, Thornhill MH. Growth-regulated peptide- (GRO- ) production by oral keratinocytes: A comparison with skin keratinocytes. *Cytokine*. 2000;12(9):1409–13.
13. Avci P, Gupta A, MTEch MS, Vecchio D, Pam Z, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2013;32(1):41–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
14. Campos ACL, Borges-Branco A, Groth AK. Cicatrização de feridas. *ABCD - Arq Bras Cir Dig*. 2007;20(1):51–8.
15. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: Uma revisão. *Rev Bras Ciencias Farm J Pharm Sci*. 2005;41(1):27–51.