

## Caso Clínico

# A importância dos cuidados multiprofissionais no tratamento da síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de Dimaleato de Afatinibe: relato de caso por Equipa de Medicina Dentária Hospitalar



Jéssica Brenda Rodrigues Medeiros Morais , Izabella Sol ,  
Cristóvão Marcondes de Castro Rodrigues , Dhiancarlo Rocha Macedo\* 

Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 4 de dezembro de 2020

Aceite a 12 de julho de 2021

On-line a 27 de agosto de 2021

#### Palavras-chave:

Afatinibe

Mucosite oral

Neoplasias pulmonares

Síndrome de Stevens-Johnson

### R E S U M O

A síndrome de Stevens-Johnson é relatada como uma reação incomum de hipersensibilidade tardia associada principalmente ao uso de medicamentos, e que se manifesta prioritariamente através de erupções cutâneas e ulcerações nas membranas mucosas que revestem a boca, o órgão genital e os olhos. O dimaleato de afatinibe é uma medicação inibidora da tirosina quinase que tem como alvo o recetor do fator de crescimento epidérmico, sendo indicada como monoterapia para o tratamento de carcinoma pulmonar de células não pequenas. A síndrome de Stevens-Johnson é um efeito adverso raro dessa medicação. O presente relato tem por objetivo apresentar um caso clínico de manifestação da Síndrome de Stevens-Johnson em um paciente jovem do sexo masculino após uso de dimaleato de afatinibe para tratamento de um adenocarcinoma pulmonar, com ênfase na perspetiva terapêutica odontológica em relação às manifestações orais de tal condição. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2021;62(3):181-185)

© 2021 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Publicado por SPEMD. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor correspondente.

Correio eletrónico: [dentistamacedo@hotmail.com](mailto:dentistamacedo@hotmail.com) (Dhiancarlo Rocha Macedo).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2021.08.843>

1646-2890/© 2021 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by SPEMD.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## The importance of multiprofessional care in the treatment of Stevens-Johnson syndrome associated with the use of Afatinib Dimaleate: a case report by a Hospital Dentistry Team

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Afatinib  
Oral mucositis  
Lung neoplasms  
Stevens-Johnson syndrome

Stevens-Johnson syndrome is an uncommon delayed hypersensitivity reaction primarily associated with drug use, manifested primarily through rashes, ulcerations of the mucous membranes lining the mouth, genitals, and eyes. Afatinib dimaleate is a tyrosine kinase inhibitor that targets the epidermal growth factor receptor and is indicated as a monotherapy for the treatment of non-small-cell lung carcinoma. The Stevens-Johnson syndrome is a rare adverse effect of that medication. The present report aims to present a unique case of Stevens-Johnson syndrome in a young male patient after afatinib dimaleate treatment for pulmonary adenocarcinoma, emphasizing the dental therapeutic perspective concerning this condition's oral manifestations. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2021;62(3):181-185)

© 2021 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Published by SPEMD. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) foi reportada pela primeira vez em 1922, sendo considerada uma reação de hipersensibilidade tardia relacionada principalmente com medicamentos, podendo também ser induzida por infecções virais ou bacterianas. Caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas mucocutâneos tais como erupções cutâneas generalizadas, inflamação da mucosa oral, conjuntivite purulenta grave e febre contínua.<sup>1,2</sup> A SSJ não apresenta etiologia conhecida, porém, provavelmente é oriunda de uma desordem imunológica, onde o objetivo do tratamento usualmente de suporte e sintomático.

A SSJ é considerada como um evento raro que afeta 0,4-1 caso por um milhão de pessoas, sendo fatal em 1-5% dos casos registados, sem predileção por idade ou raça, mas com maior incidência nas mulheres na proporção de 2:3 em relação aos homens.<sup>1-3</sup> A sua patogénese está principalmente associada ao uso de medicamentos, incluindo antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides e medicamentos antiepiléticos.<sup>1,3</sup>

Dimaleato de Afatinibe é o fármaco de eleição para pacientes adultos portadores de câncer de pulmão com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático. Por ser um inibidor da tirosina quinase, age irreversivelmente no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), reduzindo o crescimento e induzindo a apoptose de células não pequenas no pulmão, mama, pâncreas e cancro colorretal.<sup>4,5</sup> Pode produzir efeitos adversos como a manifestação de SSJ, sendo uma condição raramente encontrada.

Este relato visa apresentar um caso clínico de manifestação de SSJ associado ao uso de Dimaleato de Afatinibe em um paciente em tratamento paliativo de adenocarcinoma pulmonar metastático, com ênfase na terapia da equipa de Medicina Dentária Hospitalar para redução de morbidade dos sintomas causados pela síndrome, onde a utilização de métodos tópicos e sistêmicos se mostraram eficazes para redução da sintomatologia dolorosa e cura completa das lesões orais.

## Caso clínico

Um paciente masculino, de 38 anos, foi ao serviço de urgência do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (Uberlândia/Brasil), com queixas de dor intensa na região face e dificuldades de alimentação. Durante a anamnese, o paciente relatou ter realizado tratamento para adenocarcinoma do pulmão metastático, tendo realizado seis sessões de quimioterapia com Carboplatin e Paclitaxel, dez sessões de radioterapia (300cGy) nas regiões do crânio e da coluna cervical, e início de terapia adjuvante com Dimaleato de Afatinibe há 25 dias.

Um pedido de avaliação da equipa de Medicina Dentária Hospitalar foi realizado devido a presença de lesões intraorais. No exame clínico, observou-se intensa mucosite associada à disfagia, lesões na mucosa jugal bilateral, gengivas, ventre, dorso e bordos linguais, bem como lesões sangrentas nos lábios (Figura 1). Além disso, apresentava erupções pruriginosas proeminentes (*rash* cutânea) no tronco e nos membros (Figura 2), associada à conjuntivite purulenta.

Avaliando o histórico médico do paciente, a apresentação clínica dos sintomas associado ao uso do medicamento Dimaleato de Afatinibe, estabeleceu-se o diagnóstico clínico da Síndrome de Stevens-Johnson. Frente ao estado clínico do paciente, optou-se pelo internamento hospitalar para tratamento multiprofissional. A equipa médica indicou a suspensão do Dimaleato de Afatinibe e prescrição medicamentosa de Gentamicina na forma tópica em lesões de pele e Cefalexina sistêmica para cobertura infecciosa. Para o tratamento da conjuntivite, foi prescrito gotas oculares de Moxifloxacino e gotas oculares de Dexametasona associado à Neomicina e Polimixina B. Foi instalado um tubo nasoenteral para manter a ingestão nutricional do paciente devido a desnutrição presente.

Para o tratamento das lesões orais, a equipa de Medicina Dentária Hospitalar realizou a prescrição de Fluconazol sistêmico, uma cápsula de 150 mg ao dia por 5 dias; vitamina E em cápsula de 400 mg, aberta e aplicada na mucosa oral de 6 em



Figura 1. Avaliação inicial do paciente, onde se observou mucosite oral severa, associada a lesões sangrantes na parte externa dos lábios, resultando em dificuldade de alimentação, hidratação e fala.



Figura 3. Após intervenção multidisciplinar por terapia medicamentosa sistêmica, tópica e fotobiomodulação, foi possível cura completa das manifestações orais da Síndrome de Stevens-Johnson causada pelo uso de Dimaleato de Afatinibe.

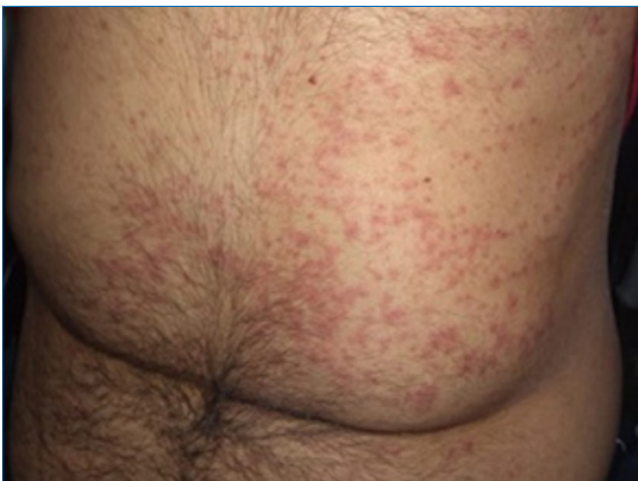


Figura 2. Avaliação inicial do paciente demonstrando o rash cutâneo em membros e tronco.



Figura 4. Regressão completa das lesões cutâneas após suspensão do Dimaleato de Afatinibe e tratamento multiprofissional.

6 horas; Propionato de Clobetasol 0,05% manuseado com Nistatina 100.000UI para elixir bucal de 10 ml, de 8 em 8 horas; e elixir bucal com Hidróxido de Alumínio e Magnésio 10 ml, de 8 em 8 horas. Associado ao tratamento farmacológico foi realizado fotobiomodulação durante dez dias (Laser Modelo Duo Portátil, MMOptics Ltda, São Carlos, São Paulo, Brasil). Para o protocolo de irradiação, o equipamento foi ajustado ao comprimento de onda de 660 nm, tempo de iluminação de 30 s por ponto de aplicação, resultando em uma influência energética de 426 J/cm<sup>2</sup>.

A fotobiomodulação foi realizada cinco vezes na semana, em cama hospitalar, utilizando óculos de proteção pelo paciente e profissional para evitar danos à retina. A ponta do feixe luminoso era direcionada em contacto direto e perpendicular a área afetada da mucosa oral. Nas avaliações diárias,

a melhora clínica das úlceras orais e a redução do quadro álgico foram observadas pelo paciente, permitindo o retorno gradual de dieta oral.

O paciente recebeu alta clínica após 19 dias, com resolução completa das manifestações orais (Figura 3) e cutâneas (Figura 4), com restauro completo de função mastigatória e fonética, sem cicatrizes e limitações. Atualmente o paciente encontra-se em cuidados paliativos para o adenocarcinoma pulmonar e metástases.

## Discussão e Conclusões

O Dimaleato de Afatinibe é uma medicação de eleição para pacientes adultos com cancro de pulmão não pequenas célu-

las (CPNPC), com histologia de adenocarcinoma, localmente avançado ou metastático, com mutações no EGFR.<sup>5,7</sup>

O primeiro caso de SSJ associado ao Dimaleato de Afatinibe foi realizado em 2016 por Doesch et al.<sup>5</sup> que através de ensaios clínicos observaram erupções cutâneas e acne (15-16%), diarreia (5-14%), paroniquia (11%) e estomatite ou mucosite oral (5%) como eventos adversos mais comuns associados a esta medicação. Quando expressos de forma mais agressiva, acometendo entre 10 a 30% da superfície corporal, essa manifestação seria descrita como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), uma reação de hipersensibilidade observada entre o 5.º e 28.º dia de uso da medicação.<sup>4,5,9</sup> Em concordância com os achados na literatura, observamos no caso apresentado manifestações de rash cutâneo, conjuntivite e mucosite grave, levando o paciente a uma imagem de desnutrição devido a dificuldade de manter alimentação e hidratação, diagnosticado no vigésimo quinto dia de uso da medicação.

A suspensão do fármaco é uma importante ação terapêutica para controle dos sintomas da SSJ, visto que quanto mais prolongado o uso mais deletério se torna para o paciente. A detecção da forma inicial da SSJ na forma de lesões bolhosas que posteriormente se rompem formando úlceras sangrantes e crostosas pelo médico dentista inserido no hospital é um importante fator de detecção precoce e terapia interventiva junto a uma equipe médica, onde a suspensão do medicamento causador deve ser avaliada em conjunto bem como estabelecimento do plano de tratamento de suporte, conforme demonstrado em nossa conduta.

Para minimizar o número de lesões e desconforto oral do paciente no caso referido, a equipe de Medicina Dentária Hospitalar optou pelo uso de elixir bucal com a solução de Hidróxido de Alumínio e Magnésio por ser um citoprotetor que atua na neutralização da acidez do pH salivar, associado ao Fluconazol sistêmico por reduzir o aparecimento de infecções secundárias por *Candida albicans*. O uso tópico da vitamina E foi indicado por esta atuar como um agente protetor da mucosa bucal possuindo ação antioxidante e estabilizadora da membrana.<sup>10</sup> O Propionato de Clobetasol 0,05% é um corticosteróide que auxilia na redução da vermelhidão, prurido e inflamação das lesões, sendo prescrito na forma manipulada junto da Nistatina 100.000UI/ml por apresentar como um efeito adverso o desenvolvimento de candidíase pseudomembranosa aguda.<sup>11</sup> O protocolo terapêutico adotado pela equipe de Medicina Dentária Hospitalar foi embasado nos estudos científicos existentes e apresentou ótimos resultados, com resolução completa das lesões orais em tempo de acompanhamento de 19 dias, sem efeitos deletérios ao paciente.

A mucosite oral, comumente vista em pacientes em tratamento radioquimioterapêutico, se inicia com quadros de dor intensa, com aparecimento de úlceras por toda cavidade oral após rompimento da integridade da mucosa, prejudicando fala e alimentação.<sup>12</sup> A fotobiomodulação tem sido utilizada para tratamento dessas lesões por possuir efeitos analgésicos e curativos devido 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 pacientes.<sup>12,13</sup> A radiação é absorvida pelos cromóforos na cadeia respiratória mitocondrial aprimorando a produção de adenosina trifosfato e metabolismo celular, ace-

lerando 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 descritos.<sup>14</sup> Corroborando com os achados da literatura, a aplicação de fotobiomodulação complementar ao uso de elixires orais tópicos reduziu gradativamente as queixas de dor pelo paciente, permitindo a cura das lesões orais e retorno de função como fala e alimentação, não provocando formação de cicatrizes ou fibroses ao final do tratamento.

O desenvolvimento de SSJ após uso de Dimaleato de Afatinibe é uma condição rara e pouco referenciada na literatura atual, sendo importante a documentação destes casos para fortificação da melhor terapia interventiva, devendo ser tratada por uma intervenção multidisciplinar. A principal limitação deste estudo é a demonstração do manejo desta condição por equipe de Medicina Dentária Hospitalar em um único paciente. Entretanto, considerando a baixa incidência desta condição, este caso corrobora com a eficácia da terapia de fotobiomodulação no tratamento de mucosites orais associado a medicamentos locais e sistêmicos para redução da morbidade causada pelos sintomas da SSJ.

---

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca do acesso aos dados de pacientes e sua publicação.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência está na posse deste documento.

---

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

---

## ORCID

Jéssica Brenda Rodrigues Medeiros Morais  0000-0001-6230-8631

Izabella Sol  0000-0003-2384-9819

Cristóvão Marcondes de Castro Rodrigues  0000-0002-0590-9075

Dhiancarlo Rocha Macedo  0000-0002-9241-5187

---

## REFERÊNCIAS

1. Emerick MFB, Rodrigues MMT, Pedrosa DMAS, Novaes MRCC, Gottens LBD. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. *Rev Bras Enferm.* 2014;67:898-904.



2. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Otohinoiyi 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;6:730-8.
3. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol*. 2019;58:1293-9.
4. Nühren VP, Schön MP, Mössner R. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap in a NSCLC patient treated with afatinib. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16:199-201.
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*. 2016;95:35-8.
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 Dermatol*. 2016;26:412-3.
7. Marinis F, Catania C, Passaro A. Afatinib in NSCLC harbouring EGFR mutations. *Lancet Oncol*. 2014;15:e148-9.
8. C Chen X, Zhu Q, Zhu L, Pei D, Liu Y, Yin Y, Schuler M, Shu Y. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;81:155-61.
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;18:292-7.
10. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:290-315.
11. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:264-70.
12. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2020;8:87.
13. Simões A, Freitas PM, Bello-Silva MS, Tunér J, Eduardo CP. Laser phototherapy for Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Photomed Laser Surg*. 2011;29:67-9.
14. Rocha AL, Souza AF, Nunes LFM, Cunha NDS, 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:e27-e30.