

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

MARDEN VILLA DE CAMPOS
MATHEUS DOS SANTOS MACEDO SILVA

SÍNDROME DE SWEET: UM RELATO DE CASO

Duque de Caxias
2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ESCOLA DE MEDICINA

MARDEN VILLA DE CAMPOS
MATHEUS DOS SANTOS MACEDO SILVA

SÍNDROME DE SWEET: UM RELATO DE CASO

Projeto de Pesquisa apresentado à
Unigranrio como parte dos requisitos para a
conclusão da disciplina “Trabalho de Conclusão
do Curso II”.

Orientador: Prof. Bruno Eduardo Morais Nunes

Ass. _____

Duque de Caxias
2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

MARDEN VILLA DE CAMPOS
MATHEUS DOS SANTOS MACEDO SILVA

SÍNDROME DE SWEET: UM RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias
2021

C198s Campos, Marden Villa de.

Síndrome de sweet: um relato de caso. / Marden Villa de Campos,
Matheus dos Santos Macedo Silva. – Duque de Caxias, 2021.
43f. il ;30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde,
2021.

“Orientador: Prof. Bruno Eduardo Morais Nunes.

Referências: f. 35.

1. Medicina. 2. Corticosteróides. 3. Infiltração neutrofílica. 4. Síndrome de SWEET. I. Silva, Matheus dos Santos Macedo. II. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy. III. Título.

CDD - 610

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho primeiramente a Deus por ter nos dado capacidade de mais uma conquista. Aos inesquecíveis professores do curso de Medicina desta Universidade e a nossa família por nos apoiar e estar conosco em todos os momentos. Aos colegas de sala que ficarão inesquecíveis na memória.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus por ter nos dado capacidade e sabedoria para obtermos mais uma conquista em nossas vidas.

Agradecemos ao nosso professor e orientador Dr. Bruno Eduardo Moraes Nunes que nos ajudou na elaboração deste trabalho.

À nossa família em especial aos nossos pais Noelcio e Vânia (Marden) e Marcus e Ana Cristina (Matheus) por terem nos incentivado, motivado e nos fornecerem confiança para mais essa conquista.

Aos nossos colegas e professores de curso ao qual conseguimos trilhar uma importante e vitoriosa etapa em nossas vidas.

E a todos de forma direta e indireta que colaboraram para realização e finalização deste trabalho.

*“A alegria de ver e compreender é a mais bela
dádiva da natureza.”
Albert Einstein*

RESUMO

A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofílica rara. Normalmente, os pacientes apresentam início súbito de lesões cutâneas eritematosas sensíveis (pápulas, nódulos e placas), de distribuição assimétrica, localizadas preferencialmente em membros superiores, face e pescoço, associadas à febre alta e neutrofilia. Histologicamente, há um infiltrado difuso de neutrófilos localizado na derme. Na maioria das vezes idiopática, pode estar associada a uma infecção respiratória ou gastrointestinal, com doença inflamatória intestinal, gravidez e vacinação. Além da apresentação idiopática, uma forma induzida por drogas e uma forma associada à malignidade também foram descritas. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma paciente do sexo feminino, de 57 anos de idade, diagnosticada e tratada como caso de Síndrome de Sweet no ano de 2018 no PDC-Saúde, no Município de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro. Para a fundamentação teórico-metodológica, foi realizada a revisão de prontuário e a revisão literária com base nos artigos científicos nacionais e internacionais em bases de dados do MEDLINE®, PubMed®, LILACS® e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), além de teses e/ou dissertações, artigos originais, artigos de revisão, artigos de relato de caso sobre o tema. No período entre janeiro de 2000 a março de 2021. Conclui-se que o pronto diagnóstico e instauração de terapêutica adequada (corticoterapia) permitem resultados extremamente favoráveis e rápidos. A classificação da forma da SS permite direcionamento terapêutico adequado, visto que, nos casos associados a neoplasias e induzidos por drogas, só haverá resposta satisfatória e duradoura com tratamento da causa-base e interrupção da droga causadora, respectivamente.

PALAVRAS-CHAVE: “síndrome de Sweet”, “infiltração neutrofílica”, “febre”, “corticosteroides”.

ABSTRACT

Sweet's syndrome is a rare neutrophilic dermatosis. Usually, patients present with a sudden onset of sensitive erythematous skin lesions (papules, nodules and plaques), of asymmetric distribution, located preferentially on the upper limbs, face and neck, associated with high fever and neutrophilia. Histologically, there is a diffuse neutrophil infiltrate located in the dermis. Most often idiopathic, it can be associated with a respiratory or gastrointestinal infection, with inflammatory bowel disease, pregnancy and vaccination. In addition to the idiopathic presentation, a drug-induced form and a form associated with malignancy have also been described. In this context, the present work aims to report the case of a female patient, 57 years old, diagnosed and treated as a case of Sweet's Syndrome in 2018 at the PDC-Saúde, in the city of Duque de Caxias, in the state of Rio de Janeiro. For the theoretical-methodological foundation, a review of medical records and a literature review were carried out based on national and international scientific articles in MEDLINE®, PubMed®, LILACS® and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases, in addition to theses and/or dissertations, original articles, review articles, case report articles on the subject. In the period between January 2000 and March 2021. It is concluded that prompt diagnosis and establishment of appropriate therapy (corticosteroid therapy) allow extremely favorable and fast results. The classification of the SS form allows for an adequate therapeutic targeting, since, in cases associated with cancer and drug-induced, there will only be a satisfactory and lasting response with treatment of the underlying cause and interruption of the causative drug, respectively.

KEYWORDS: “Sweet's syndrome”, “neutrophilic infiltration”, “fever”, “corticosteroids”.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATRA Ácido Trans Retinóico

LMA Leucemia Mieloide Aguda

PCDR Pessoas com Doenças Raras

PCR Proteína C Reativa

SMD Síndrome Mielodisplásica

SS Síndrome de Sweet

VHS Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
3. OBJETIVOS	27
3.1. GERAL	27
3.2. ESPECÍFICOS	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS	28
4.1. GERAL	28
4.2. METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	28
4.3. METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS	28
5. RELATO DE CASO	29
6. DISCUSSÃO	31
7. CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sweet é uma doença inflamatória sistêmica. Tem como uma das principais características além de febre, pápulas, placas e nódulos cutâneos eritemato-edematosos, infiltração neutrofílica dérmica à histopatologia. Possui resposta rápida a corticoterapia sistêmica. A doença foi descrita em 1964 por Robert Douglas Sweet com a denominação de dermatose neutrofílica febril. Segundo relatos de Malone *et al.* (2002), mais de 500 casos têm sido relatados na literatura a partir da sua descrição por Robert Sweet (Li B. *et al.*, 2015; MALONE *et al.*, 2002).

É importante ressaltar que a grande maioria dos trabalhos brasileiros sobre a Síndrome de Sweet são relatos de casos, portanto são poucos os estudos sobre as características clínicas e epidemiológicas desta síndrome no país, bem como o fato de concordarem ou não com os dados da literatura mundial (WOJCICK; NISHIMORI; SANTAMARÍA, 2011).

Hoje em dia a síndrome de Sweet é classificada em três categorias: clássica, induzida por drogas e associada à malignidade. São encontrados em pacientes na faixa etária entre 30 e 50 anos, com ocorrência rara em crianças (RAZERA F. *et al.*, 2011). Os subtipos clássico e induzido por drogas são mais frequentes no sexo feminino e o subtipo associado a malignidade não aponta predileção por gênero (Li B. *et al.*, 2015).

De acordo com Bonamigo *et al.* (2011) dos casos de síndrome de Sweet a maioria se apresenta na forma clássica e se associa a doenças infecciosas e auto inflamatórias como as infecções do trato respiratório superior e gastrointestinal (sobretudo salmonelose e yersiniose), a doença inflamatória intestinal, a doença de Behçet, eritema nodoso, a sarcoidose, a policondrite recidivante, a doença de Hashimoto e, também, a doença de Graves. De 10 a 20% dos casos estão associados a neoplasias, sendo as neoplasias hematopoiéticas as mais referidas, ocorrendo em 85% dos casos, e destas, a leucemia mieloide aguda que é a mais frequente. Dentre os tumores sólidos, destacam-se carcinomas do trato genito-urinário, mama e trato gastrointestinal (BONAMIGO *et al.*, 2011). Já na síndrome de Sweet desencadeada por drogas, as principais medicações envolvidas são: fator estimulador de colônia de granulócitos, minociclina, sulfametoxazol, azatioprina, ácido transretinoico, radiocontraste, dipirona, quinolonas, carbamazepina, anticoncepcionais, diclofenaco e diazepam (WOJCICK; NISHIMORI; SANTAMARÍA, 2011).

Com citado anteriormente, existem poucos dados disponíveis acerca da incidência e prevalência desta síndrome. Sabe-se, segundo Calderón (2000) que esta patologia possui uma distribuição mundial sem preferência racial, sendo demonstrado em grandes séries

predominância de mulheres, no qual pode-se observar uma relação de 2.3 – 2.8: 1. Ainda segundo o autor, a idade de manifestação da doença na maioria dos casos tem sido entre os 30 e 50 anos, sendo descritos apenas 27 casos da doença em crianças, com relação mulher/homem de 1:1 e um pico de incidência no primeiro ano de vida e um segundo pico entre os 6 e 12 anos de idade; relacionado à classificação da doença, 20% dos casos estão associados à malignidade, 70% corresponde à forma idiopática e 8% está associada à doenças inflamatórias e 2% ligada à gravidez (CALDERÓN, 2000).

De acordo com Cohen (2007) a Síndrome de Sweet idiopática afeta predominantemente mulheres, os episódios iniciais são frequentes entre 30 a 60 anos de idade. Ratificando a informação, (2007, p. 20), refere que “as formas clássica e induzida por drogas são típicas de mulheres, enquanto a forma associada à malignidade apresenta prevalência similar para ambos os sexos” (COHEN, 2003; VAZ, 2007).

Entre as doenças relacionadas à síndrome de Sweet, 21% são com cânceres (15% hematológicos - mais comumente leucemia mieloide - e 6% com tumores sólidos); entre as doenças intestinais inflamatórias a colite ulcerativa e a doença de Chron se destacam, no entanto outras condições que podem associar-se são: doença de Behçet's, eritema nodoso, artrite reumatóide, sarcoidose e afecções na tireoide como doença de Graves ou tireoidite de Hashimoto (COHEN, 2003).

Segundo relato de Cohen, *et al.* (2003), em seu estudo observacional de 41 casos apresentando tumores sólidos, este afirma que é muito comum a associação da síndrome de Sweet com carcinomas de órgãos geniturinários (37%), câncer de mama (23%) e trato gastrointestinal (17%); os sintomas aparecem em proporções de: placas eritematosas em membros superiores (97%), elevação da velocidade de hemossedimentação (95%), anemia (83%), febre (79%) e neutrofilia (60%) (COHEN, 2003).

Em relação a estrutura do trabalho, este será composto por um estudo de caso presenciado no PDC-Saúde, no Município de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro, no ano de 2018, o qual se refere a uma paciente do sexo feminino, de 57 anos de idade, diagnosticada e tratada como caso de síndrome de Sweet. Fazendo-se necessário esse estudo para devido ao pouco conhecimento sobre a doença por parte dos profissionais da área da saúde, o que leva a um diagnóstico incorreto e/ou tardio influenciando o curso da doença de maneira negativa, uma vez que podem surgir doenças adjacentes.

Este trabalho se originou devido ao descontentamento vivido no período da graduação, em estágio acadêmico em ambulatório, onde apresentou-se um caso de dermatose neutrofílica febril aguda, ou Síndrome de Sweet. Justifica-se sua criação a partir do momento que se

pretende proporcionar a possibilidade de gerar conhecimento para o meio acadêmico, tendo em vista os profissionais de saúde, uma vez que há a possibilidade deles detectarem precocemente a síndrome. Além do mais, também podem avaliar o paciente quanto à associação de doença subjacente não diagnosticada, uma vez que muitos casos da síndrome são relatados na literatura, e reportam associação com doenças malignas.

Portanto, a proposta deste trabalho é permitir que, através desta relato de caso a síndrome de Sweet seja levada ao conhecimento acadêmico e que possa ser disseminada para melhor atendimento dos pacientes que a possuem, com uma maior rapidez em seu reconhecimento e certeza no seu tratamento.

2. FUNDAMENTOS TEÓRICO

Desde que foi descrita pela primeira vez pelo Dr. Robert Douglas Sweet, originalmente conhecida como doença de Gomm-Button (em referência aos dois primeiros pacientes), a SS, também conhecida como dermatose neutrofílica febril, foi relatada em centenas de pacientes em todo o mundo (SWEET, 1964). As dermatoses neutrofílicas constituem um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias cutâneas que incluem a SS, o pioderma gangrenoso e a dermatose pustulosa subcórnea (COHEN; ALMEIDA; KURZROCK, 1989) sendo a primeira a mais representada e o foco desta revisão.

DEFINIÇÃO:

A SS clinicamente se manifesta em todos os pacientes com infiltrado neutrofílico característico na derme superior (COHEN; KURZROCK, 2003).

A SS pode se apresentar como um de três tipos clínicos: SS clássica (ou idiopática), SS associada a malignidade ou SS induzida por drogas (VILLARREAL *et al.*, 2016). Critérios diagnósticos específicos foram propostos por Su e Liu (1986) e posteriormente revisados e modificados por Von Den Driesch *et al.* (1994). Anormalidades laboratoriais podem ser encontradas e incluídas nos critérios diagnósticos, como aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), elevação da proteína C reativa (PCR) e leucocitose (Tabela 1) (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para a síndrome doce, incluindo formas clássicas, induzidas por drogas e associadas a malignidade.

CLÁSSICO		
Critérios diagnóstico	<i>Maior</i>	<i>Menor</i>
	1. Início abrupto de placas ou nódulos eritematosos dolorosos. 2. Achados histopatológicos de infiltrado neutrofílico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica.	3. Febre > 38°C. 4. Associação com malignidade hematológica ou visceral, doença inflamatória ou gravidez, ou precedida de infecção do trato respiratório superior, infecção gastrointestinal ou vacinação. 5. Excelente resposta ao tratamento com corticosteroides sistêmicos ou iodeto de potássio. 6. Anormalidades nos testes laboratoriais (três de quatro): taxa de

		sedimentação de eritrócitos > 20mm / h; proteína C reativa alta, leucócitos > 8.000, com > 70% de neutrófilos.
<i>Síndrome de Sweet relacionada a drogas</i>		
Critérios diagnóstico	A. Início abrupto de placas ou nódulos eritematosos dolorosos. B. Achados histopatológicos de infiltrado neutrofílico denso sem evidência de vasculite leucocitoclástica. C. Febre > 38°C. D. Relação temporal entre o uso de medicamentos e a apresentação clínica ou recidiva com readministração. E. Desaparecimento das lesões após a suspensão do medicamento ou tratamento com corticosteroides sistêmicos.	

Fonte: Adaptado de Villarreal *et al.* A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr.*

2016

De acordo com Cohen (2007) na SS clássica a presença de ambos os critérios principais (1 e 2) e de dois critérios secundários (3-6) são necessárias para estabelecer o diagnóstico da SS clássica. Na SS associada a malignidade, os pacientes devem preceder, seguir ou aparecer simultaneamente com o diagnóstico de neoplasia do paciente, bem como os critérios diagnósticos clássicos da SS. Na SS induzida por drogas, todas as cinco características devem estar presentes para diagnosticar a SS (COHEN, 2007).

ETIOLOGIA:

A SS é uma doença inflamatória da pele caracterizada pela ampla infiltração de neutrófilos na epiderme e derme. Para um dermatologista, compreender a fisiopatologia da SS é crucial para o tratamento (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Segundo Villarreal *et al.* (2016) as vias biológicas subjacentes responsáveis por esta dermatose neutrofílica cutânea permaneceram indefinidas. No entanto, a associação dessa doença com infecção, doenças autoimunes, neoplasias e medicamentos sugere uma hipersensibilidade incomum que pode ser mediada por citocinas, seguida de infiltração de neutrófilos provavelmente ativados pela interleucina (IL) -1 (VILLARREAL *et al.*, 2016). Autoanticorpos circulantes, citocinas, dendrócitos dérmicos, sorotipos HLA, imunocomplexos e mecanismos leucotáticos têm sido sugeridos como fatores que contribuem para a patogênese dessa síndrome. A presença de IL-1, IL-2 e IFN- γ , mas não IL-4, sugere que as células auxiliares do tipo 1T podem desempenhar um papel na patogênese de

variedades idiopáticas desta síndrome. (COHEN, 2007) (MARZANO *et al.*, 2011). Marcadores de células inflamatórias, incluindo CD3, CD163, mieloperoxidase, metaloproteinases e fatores de crescimento endotelial vascular, exibem valores significativamente mais elevados na pele lesada de pacientes com síndrome de Sweet em comparação com indivíduos sem SS ou pacientes com outras dermatoses neutrofílicas (MEYER *et al.*, 2011).

Também foi postulado que a fotossensibilidade pode desempenhar um papel na patogênese na SS, embora a fisiopatologia seja desconhecida, uma vez que a SS foi experimentalmente induzida por fototeste (MEYER *et al.*, 2011). Uma teoria sugere que uma reação isomórfica de Koebner está em ação; outro mecanismo proposto associa a radiação ultravioleta B com ativação de neutrófilos e produção epidérmica de fator de necrose tumoral alfa e interleucina-8 (NATKUNARAJAH *et al.*, 2010).

Segundo Paydas (2013) na SS associada à malignidade, a teoria mais aceita do mecanismo de patogênese é a superprodução e regulação inadequada de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos (GM-CSF) (PAYDAS, 2013). Essa teoria é apoiada por casos em que pacientes com SS receberam G-CSF/GM-CSF, interferon- γ e ácido trans retinóico (ATRA) e, posteriormente, desenvolveram SS (PAYDAS, 2013).

Embora não haja evidência consistente de uma predisposição genética para a SS, uma frequência mais alta de HLA-Bw54 foi relatada em pacientes japoneses com a síndrome (SU; LIU, 1986). No entanto, a análise dos antígenos HLA em uma população caucasiana não mostrou associação entre essa síndrome e antígenos HLA-ABC específicos (VON DEN DRIESCH, *et al.*, 1997). Evidências nos estudos de Nesterovitch *et al.* (2011) baseadas em modelos animais sugerem que uma alteração no gene que codifica o não receptor da proteína tirosina fosfatase tipo 6 (Ptpn6) pode estar envolvida na patogênese da SS, uma vez que codifica não receptor de proteína tirosina fosfatase Src homologia região 2 (SH2) contendo o domínio fosfatase-1 (SHP-1) (NESTEROVITCH AB. *et al.*, 2011). O mau funcionamento de Ptpn6 resulta em inchaço persistente da planta do pé, inflamação supurativa e neutrofilia. Mais estudos são necessários para melhor compreender a etiologia desta doença (VILLARREAL *et al.*, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

A SS clássica tem distribuição mundial, geralmente se apresentando em mulheres de meia-idade com uma proporção de 4:1 de mulheres para homens, sem disparidade racial e recorrência em um terço dos pacientes (COHEN; KURZROCK, 2003). Sua distribuição é universal e não há predileção racial (COHEN, 2007). As mulheres são mais comumente afetadas e, em particular, parecem ser mais acometidas pelas formas idiopática ou induzida por drogas (MAHAJAN; SHARMA; SHARMA, 2005). A doença pode aparecer em qualquer idade, mas o pico de incidência costuma ser da quarta à sétima décadas de vida (RATZINGER *et al.*, 2007). Há poucos relatos de crianças com SS, entre os quais os mais precoces são de crianças com 10-15 dias de vida. As incidências em mulheres em relação aos homens variam de 2,3 a 3,7M:1H na forma clássica (WOJCIK; NISHIMORI; SANTAMARÍA, 2011).

Apresenta-se como dermatose neutrofílica febril aguda caracterizada por uma constelação de sintomas clínicos, características físicas e achados patológicos que incluem febre, neutrofilia, lesões cutâneas eritematosas dolorosas distribuídas assimetricamente, consistindo de pápulas, nódulos e placas, geralmente afetando a face, pescoço e extremidades superiores (Figura 1.) (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Figura 1. (A – C) Dermatose disseminada afetando face, tronco superior e quatro membros, predominantemente em áreas expostas ao sol, bilateral e com tendência à simetria, polimórfica, caracterizada por nódulos e placas eritematosas, espessas, nitidamente demarcadas, e algumas pústulas amarelas entre elas . (D) Fenômeno de patergia.



Fonte: Villarreal *et al.* A Review and Update. Actas Dermosifiliogr.

2016

A histologia revela um infiltrado difuso característico que consiste predominantemente em neutrófilos maduros tipicamente localizados na derme superior, que tendem a melhorar imediatamente após o início do tratamento (COHEN, 2007). Lesões atípicas, caracterizadas por placas eritematosas, vesículas e lesões bolhosas, também foram descritas BIELSA *et al.*, 2005).

Normalmente, a síndrome de Sweet clássica ou idiopática pode estar associada a infecção, geralmente do trato respiratório superior (estreptococos) ou gastrointestinal (salmonelose e ersiniose) e doença inflamatória intestinal (COHEN, 2007). Também pode ocorrer durante a gravidez, (SERRANO-FALCON; SERRANO-FALCON, 2010) possivelmente relacionada a alterações vasculares, celulares, microbiológicas e imunológicas ligadas ao aumento dos níveis de estrogênio e progestagênio durante a gravidez (AMBROS-RUDOLPH *et al.*, 2006). Os sintomas e manifestações clínicas geralmente respondem prontamente à corticoterapia sistêmica e a recorrência ocorre em um terço dos pacientes (COHEN, 2007).

A SS associada à malignidade foi descrita pela primeira vez por Cohen e Kurzrock (1993). Nesse subtipo, as manifestações clínicas podem preceder, seguir ou aparecer simultaneamente ao diagnóstico de neoplasia nos pacientes (COHEN; KURZROCK, 1993). De fato, a dermatose pode ser o presságio cutâneo de uma malignidade visceral não diagnosticada em um indivíduo previamente livre de câncer ou de uma recorrência insuspeitada de câncer em um paciente oncológico (PAYDAS, 2013). Aproximadamente 21% dos pacientes com síndrome de Sweet têm uma malignidade associada; 85% deles estão ligados a distúrbios hematológicos, mais frequentemente à leucemia mieloide aguda (LMA) (VILLARREAL *et al.*, 2016). A SS associada à malignidade também foi descrita em pacientes com doença de Hodgkin (MIRANDA *et al.*, 2011) e policitemia vera (MOREIRA *et al.*, 2009) e em 15% das pacientes com tumores sólidos, principalmente adenocarcinomas de mama, trato geniturinário e trato gastrointestinal (JOE, 2003). As manifestações extra cutâneas estão presentes em 50% dos pacientes afetados pela SS associada à malignidade (COHEN; TALPAZ; KURZROCK, 1998) e são mais frequentemente causadas por uma malignidade hematológica do que por um tumor sólido. Portanto, é importante manter um acompanhamento rigoroso desses tipos de pacientes, possivelmente contribuindo para a detecção precoce e o tratamento da malignidade subjacente (VILLARREAL *et al.*, 2016).

A síndrome pode ocorrer como acompanhamento paraneoplásico, surgindo como primeiro sinal de malignidade ou de sua recorrência, geralmente com mau prognóstico, (POZO, 2005) como já foi relatado nos casos de síndrome mielodisplásica (SMD)

(DIAMANTINO; RAIMUNDO FIDALGO, 2011). Esta última variante da SS representa muitas controvérsias na literatura, pois tem sido associada a distúrbios autoimunes e anormalidades em quimiocinas que levam a um estado pró-inflamatório, (MUFTI *et al*, 1986) levando esses pacientes a um aumento da doença de pele autoimune, incluindo vitiligo, alopecia areata, eczema, vasculite e pioderma gangrenoso (KULASEKARARAJ). Também foi sugerido considerar o *MEFV* análise do gene, o gene responsável pela febre familiar do Mediterrâneo, em pacientes com SMD que apresentam neutrofilia acentuada e febre alta resistente a antibióticos ou naqueles com SS, embora sejam necessárias mais evidências (JO *et al.*, 2015).

Por fim, a SS induzida por drogas, quase sempre há uma relação temporal entre a administração de medicamentos e o desenvolvimento dos sintomas. Em 1996, Walker e Cohen descreveram os critérios diagnósticos (Tabela 2) para a SS induzida por drogas (WALKER; COHEN, 1996). A droga mais comumente relatada que causa a SS é o fator estimulador de colônias de granulócitos. Vários agentes anticancerígenos, incluindo inibidores do proteossoma do ácido trans-retinóico, agentes hipometilantes, inibidores da tirosina quinase e lenalidomida são potenciais indutores da SS. A Tabela 2 resume os 5 principais relatórios de SS induzida por drogas publicados no PubMed (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Tabela 2. Os 5 principais medicamentos relacionados à síndrome de Sweet, com base em relatos de casos publicados no PubMed

Medicamento	Número de vezes	Referência
Fator estimulador de colônia de granulócitos	20	7,53 -71
Tretinoína	11	72 - 82
Sulfametoxazol+Trimetoprima	8	27,58,83,88
Bortezomib*	7	89 - 95
Azatioprina	5	96 -100

*Informações atualizadas em 1º de agosto de 2015; Bortezomibe: antineoplásico, uso de inibidor de proteassoma para linfoma de células do manto, mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgkin folicular.

Fonte: Adaptado de Villarreal *et al.* A Review and Update. Actas Dermosifiliogr.

2016

A SS pode afetar individualmente outros órgãos, como ossos, cérebro, ouvidos, olhos, rins, intestinos, fígado, coração, pulmão, boca, músculos e baço, principalmente quando associada a uma doença maligna que inclui um local extracutâneo, que ocorre em até para 50% dos casos relatados (COHEN, 2007), ou presente em pacientes com acometimento multiorgânico (LI *et al.*, 2015). Os pulmões são o local extracutâneo mais comum; os

sintomas variam de infecção do trato respiratório superior com sintomas semelhantes aos da gripe em seus estágios iniciais até a síndrome do desconforto respiratório agudo, e as imagens demonstram opacidades em vidro fosco difusas ou consolidação (VILLARREAL *et al.*, 2016). As alterações radiológicas nos pulmões incluem a presença de infiltração nodular, reticular ou irregular, com ou sem efusão (ASTUDILLO *et al.*, 2006). O lavado broncoalveolar é caracterizado por predominância neutrofílica com culturas negativas (SHUGARMAN *et al.*, 2011). Foi confirmado que alguns pacientes têm envolvimento pulmonar com base em biópsias pulmonares transbrônquicas, caracterizado por inflamação intersticial, edema e fibrose leve, na qual um grande número de neutrófilos e ocasionalmente linfócitos, macrófagos e eosinófilos infiltram os alvéolos (AYDEMIR *et al.*, 2008). Estenose aórtica, aortite, cardiomegalia, oclusão da artéria coronária e infiltração miocárdica com neutrófilos foram relatados anteriormente como ocorrendo em pacientes com envolvimento cardíaco (COHEN; TALPAZ; KURZROCK, 1998).

Podem ocorrer diferentes variedades e casos atípicos da SS. A dermatose neutrofílica das mãos é atualmente considerada uma forma localizada, capaz de se espalhar para outros locais e nem sempre acompanhada de febre e neutrofilia (CONCHEIRO *et al.*, 2010). Outra forma atípica localizada é a dermatose neutrofílica no local de um linfedema, que tem um curso mais suave com menos sintomas sistêmicos, menos recidivas e geralmente responde bem a antibióticos orais, antiinflamatórios e corticosteroides tópicos, embora sua etiogênese permaneça indefinida (GUTIERREZ-PAREDES *et al.*, 2012). Kroshinsky *et al.* (2012) descreveram a SS necrosante, uma nova variante de dermatoses neutrofílicas caracterizada pelo rápido início de lesões cutâneas edematosas, eritematosas e quentes com infiltração neutrofílica de tecidos profundos e necrose de tecidos moles na ausência de infecção, que tende a ser cíclica com alta morbidade (KROSHINSKY D. *et al.*, 2021). A SS necrosante pode ocorrer como a primeira manifestação de infecção por HIV ou dermatomiosite ou em associação com doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, policondrite recidivante, artrite reumatoide ou doença da tireoide, incluindo doença de Graves e tireoidite de Hashimoto (PRAT *et al.*, 2014).

Em alguns pacientes com SS clássica, os sintomas e lesões da síndrome acabam sendo resolvidos sem qualquer intervenção terapêutica, enquanto em outros, podem persistir sem tratamento por semanas ou meses (COHEN, 2007). O manejo bem-sucedido do câncer ocasionalmente ocorre após a eliminação da dermatose relacionada em pacientes com SS associada à malignidade (COHEN; KURZROCK, 1993). Da mesma forma, a descontinuação da medicação associada na SS induzida por drogas resulta em melhora espontânea e resolução

subsequente (WALKER; COHEN, 1996). Relatos de desfechos fatais desta síndrome são incomuns, pois foi descrita como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica crônica idiopática (POZO, *et al.*, 2005). A recorrência é muito comum e a remissão entre os episódios é variável, ocorrendo após a remissão espontânea ou resolução clínica induzida pela terapia, portanto, é fundamental realizar acompanhamento ((VILLARREAL *et al.*, 2016).

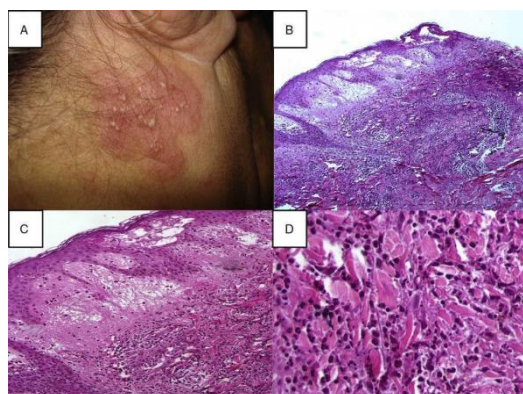
HISTOPATOLOGIA:

De acordo com Villarreal *et al.* (2016) a análise histopatológica que caracteriza um infiltrado neutrofílico dérmico denso e difuso é importante para o diagnóstico da doença, pois o diagnóstico diferencial da SS é extenso (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Para Burrall (1999) configura diagnóstico diferencial da SS as seguintes patologias: dermatose relacionada ao *bypass* intestinal; celulite/erisipela; eritema nodoso disseminado; eritema *elevatum diutinum*; eritema multiforme; vasculite leucocitoclástica e pioderma gangrenoso (BURRALL, 1999).

Os critérios diagnósticos histopatológicos incluem a presença de infiltrado neutrofílico difuso na derme, edema e fragmentação dos núcleos dos neutrófilos (Figura 2.). As células predominantes que constituem o infiltrado na derme das lesões cutâneas da SS são neutrófilos maduros, entretanto, eosinófilos foram observados dentro do infiltrado dérmico nas lesões cutâneas de alguns pacientes com a SS clássica ou induzida por drogas (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Figura 2: (A) Lesão papulopustular localizada na cabeça, na região posterior da orelha direita, foi realizada biópsia de pele (Punch 4) e corada com hematoxilina-eosina; (B) A histopatologia revela infiltrado neutrofílico difuso com edema dérmico papilar significativo, 10 ×; (C) Edema cutâneo papilar, infiltrado perivascular e intersticial composto predominantemente por neutrófilos, linfócitos dispersos, histiócitos e eosinófilos, 20 ×; (D) A infiltração era predominantemente composta por neutrófilos e histiócitos, 40 ×.



Fonte: Villarreal *et al.* A Review and Update. Actas Dermosifiliogr.

2016

Ocasionalmente, linfócitos ou histiócitos também podem estar presentes no infiltrado inflamatório (MEYER *et al.*, 2011). Segundo Cohen (2007) o infiltrado neutrofílico pode ser perivascular, levando à vasculite leucocitoclástica (COHEN, 2007). Os sinais dessa infiltração neutrofílica perivascular, nem sempre observados no exame histopatológico, são infiltrados inflamatório ao redor das vênulas pós-capilares, com predomínio de neutrófilos, poeira nuclear, extravasamento de eritrócitos, deposição de fibrina nas paredes dos vasos, necrose e formação de granulomas (ZAMANIAN; AMERI, 2007).

Para Chan, Duncan e Nazarian (2013) o infiltrado geralmente está localizado na derme papilar e reticular superior; entretanto, os neutrófilos também podem estar presentes na epiderme como vesículas espongióticas neutrofílicas ou pústulas subcorneais, o infiltrado também pode se estender ao tecido subcutâneo e à hipoderme, afetando lóbulos de adipócitos e / ou septos, recentemente relatados como associados a distúrbios mieloides. Essa infiltração subcutânea, conhecida como “síndrome de Sweet subcutânea”, pode levar à paniculite neutrofílica em até 38% dos casos (CHAN; DUNCAN; NAZARIAN, 2013). No entanto, de acordo com estudos de Guhl e Garcia-Diez (2008) a necrose dos adipócitos está claramente ausente, embora um grande número de neutrófilos e linfócitos, monócitos e células gigantes multinucleadas também possam ser encontrados. A presença de inflamação neutrofílica subcutânea nas lesões da SS pode ser um achado mais comum em pacientes com discrasia hematológica associada ou tumor sólido (GUHL; GARCIA-DIEZ, 2008).

MANEJO:

Para Villarreal *et al.* (2016) o manejo de pacientes com SS pode ser realizado em 3 etapas: avaliação, investigação e tratamento. A avaliação inclui a identificação do tipo de lesão cutânea, a existência de possíveis sítios extracutâneos e a pesquisa de doença associada. Em todos os casos, é importante descartar a presença de uma infecção e ter um histórico preciso de terapia medicamentosa. Além disso, a presença potencial de doenças hematológicas deve ser investigada sistematicamente. Além disso, uma busca rotineira ou direcionada de câncer é realizada de acordo com a idade e os sintomas do paciente. Na ausência de sintomas, procedimentos investigatórios agressivos são injustificados (VILLARREAL *et al.*, 2016).

A avaliação laboratorial deve incluir uma contagem completa de células sanguíneas com diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. A avaliação dos reagentes de fase

aguda, incluindo a taxa de hemossedimentação ou proteína C reativa, análises químicas do soro para avaliar a função hepática e renal e uma análise de urina também devem ser realizadas (VILLARREAL *et al.*, 2016). Também pode ser razoável realizar uma avaliação sorológica para anticorpo antiestreptolisina-O, fator reumatoide e função da tireoide porque infecção estreptocócica, artrite reumatoide e doença da tireoide têm uma associação provável ou genuína com a SS (COHEN; KURZROCK, 2003). Embora as anormalidades laboratoriais mais consistentes na SS sejam leucocitose periférica com neutrofilia e uma elevada taxa de hemossedimentação, nem sempre é observada em todos os pacientes com SS confirmada por biópsia (COHEN; TALPAZ; KURZROCK, 1988). Por exemplo, alguns dos pacientes com SS associada a malignidade podem apresentar anemia, neutropenia e/ou contagens de plaquetas anormais (VILLARREAL *et al.*, 2016).

Para Villarreal *et al.* (2016) uma biópsia da pele da lesão para avaliação histopatológica de rotina é um procedimento útil para confirmar um diagnóstico clinicamente suspeito de SS. A punção de milímetros de largura pode ser realizada na lesão de pele mais recente (VILLARREAL *et al.*, 2016). A biópsia de pele deve apresentar os aspectos patológicos da SS, como infiltrado inflamatório difuso de neutrófilos na derme, gordura subcutânea ou ambos, que também podem ser observados em lesões cutâneas por agente infeccioso. Portanto, também pode ser prudente enviar tecido lesional para culturas bacterianas, fúngicas, micobacterianas e possivelmente virais (COHEN; KURZROCK, 2003).

Se o envolvimento extracutâneo da SS precisar ser descartado, radiografias de tórax, tomografia axial computadorizada, eletroencefalograma, ressonância magnética e até análise do líquido cefalorraquidiano podem ser realizadas, dependendo da localização suspeita. Por exemplo, anormalidades na urinalise, como hematúria e proteinúria, podem ser observadas em pacientes com envolvimento renal, e elevação das enzimas séricas hepáticas pode estar presente em pacientes com envolvimento hepático associado à SS (VILLARREAL *et al.*, 2016). Derrames pleurais e infiltrados de cultura negativa responsivos a corticosteroides podem estar presentes em radiografias de tórax em pacientes com síndrome de Sweet que apresentam manifestações extracutâneas que envolvem seus pulmões (KRUG *et al.*, 2004)

As recomendações para a investigação inicial de malignidade em pacientes recém-diagnosticados com SS sem um diagnóstico prévio de câncer foram propostas por Cohen e Kurzrock em 1993 (COHEN; KURZROCK, 1993). Suas recomendações são baseadas nas neoplasias que foram simultaneamente ou subsequentemente descobertas em pacientes com SS previamente livres de câncer e em as recomendações relacionadas à idade da *American*

Cancer Society para a detecção precoce de câncer em pessoas assintomáticas (SMITH; COKKINIDES; EYRE, 2007). Eles recomendaram a obtenção do seguinte: história médica detalhada; exame físico completo, incluindo exame da tireoide, nódulos linfáticos, cavidade oral e pele, exame de toque retal, mama, ovário e exame pélvico em mulheres e exame de próstata e testículo em homens; avaliação laboratorial, incluindo níveis de antígeno carcinoembrionário, contagem completa de células sanguíneas com diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas, teste de papanicolau em mulheres, química sérica, teste de lâmina de guaiaco de fezes, análise de urina e cultura de urina; e outros testes de triagem, como radiografias de tórax, amostragem de tecido endometrial em mulheres na menopausa ou mulheres com histórico de sangramento uterino anormal, terapia com estrogênio, falha na ovulação, infertilidade ou obesidade e sigmoidoscopia em pacientes com mais de 50 anos de idade (SMITH; COKKINIDES; EYRE, 2007).

De acordo com Cohen (2007) as lesões da SS, sem qualquer intervenção terapêutica, podem permanecer por semanas a meses, mas eventualmente se resolvem em alguns pacientes com a SS clássica. Na SS associada à malignidade, a remissão do câncer relacionado é ocasionalmente seguida pela resolução das dermatoses. Em casos de SS induzida por drogas, a melhora e a subsequente eliminação da síndrome ocorrem após a interrupção da medicação associada (COHEN, 2007).

Embora não haja diretrizes para o tratamento da SS, os corticosteroides sistêmicos são a primeira linha de tratamento na maioria dos casos; a terapia oral com iodeto de potássio ou colchicina em pacientes para os quais os corticosteroides são contra-indicados também resulta na rápida resolução de seus sintomas e lesões (COHEN; KURZROCK, 2002). As manifestações cutâneas e extracutâneas tendem a melhorar nas primeiras 72h do início da terapia (SAAVEDRA; KOVACS; MOSCHELLA, 2006). A SS pode ser tratada inicialmente por corticoterapia geral com prednisona ou com uma dosagem inicial de prednisona de 30-60mg / dia (0,5-1,5mg / kg / dia), com redução gradual subsequente (COHEN, 2009). Em lesões localizadas, corticosteroides tópicos de alta potência ou corticosteroides intralesionais podem ser usados (COHEN, 2007). Tratamentos alternativos, como comprimidos de iodeto de potássio (900mg / dia) ou solução de colchicina (1,5mg / dia) também são considerados agentes de primeira linha (VILLARREAL *et al.*, 2016).

As terapias sistêmicas de segunda linha incluem indometacina (50-150mg / dia), clofazimina (100-200mg / dia), dapsona (100-200mg / dia) e ciclosporina (2-4mg / kg / dia) (COHEN, 2007). Outros medicamentos prescritos para o tratamento incluem doxiciclina, metronidazol, etretinato, clorambucil, ciclofosfamida, metotrexato, etanercepte, infliximabe e

talidomida. A eficácia de agentes bloqueadores de IL-1 como anakinra em casos refratários foi publicada recentemente (KLUGER *et al.*, 2011).

Por fim, de acordo com Villarreal *et al.* (2016), a SS é uma doença global complexa sem disparidade racial que ocorre com mais frequência em mulheres de meia-idade. Embora sua etiologia não seja completamente compreendida, ela tem um componente inflamatório em todas as suas três variedades. É importante ressaltar que essa síndrome pode ser a primeira manifestação de uma doença maligna, portanto, cada caso deve incluir uma investigação individual. Os corticosteroides são a principal linha de tratamento, pois a recorrência é muito comum. O acompanhamento é crucial. Embora não haja consenso na literatura e as recomendações variem desde o simples monitoramento até cuidados de acompanhamento, deve-se sempre haver esforço para monitorar as condições do paciente (VILLARREAL *et al.*, 2016).

PROGNÓSTICO:

A SS pode reaparecer após remissão espontânea ou resolução clínica induzida por terapia (COHEN; ALMEIDA; KURZROCK, 1989). A duração da remissão é variável entre os episódios recorrentes da dermatose. Em pacientes com câncer, as recorrências da síndrome de Sweet são mais comuns. De fato, o reaparecimento de sintomas e lesões associados à dermatose em um paciente oncológico pode representar uma síndrome paraneoplásica que está sinalizando o retorno da doença maligna previamente tratada (COHEN, 2007).

COMPLICAÇÕES:

Pacientes com SS podem desenvolver complicações que estão diretamente relacionadas às lesões mucocutâneas ou indiretamente relacionadas às condições associadas à própria síndrome ou ambas. A terapia antimicrobiana pode ser necessária se as lesões cutâneas puderem se tornar secundariamente infectadas. O reaparecimento da dermatose pode anunciar a descoberta insuspeitada de que o câncer reapareceu em pacientes com SS associada à malignidade. O tratamento específico da doença pode ser necessário para as manifestações sistêmicas das condições relacionadas à SS, como doença inflamatória intestinal, sarcoidose e doenças da tireoide (COHEN, 2007).

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Relatar caso de uma paciente do sexo feminino, de 57 anos de idade, diagnosticada e tratada como caso de Síndrome de Sweet no ano de 2018 no PDC-Saúde, no Município de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as forma de SS encontradas na literatura;
- Demonstrar a importância do conhecimento da SS para um diagnóstico precoce;
- Avaliar a importância da SS dentro do contexto da saúde pública;

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DESENHO

Estudo descritivo que relacionou o relato de caso aos dados obtidos na literatura. realizou-se uma revisão de prontuário para elaboração deste trabalho. A amostra do estudo diz respeito a uma paciente do sexo feminino, de 57 anos de idade, diagnosticada e tratada como caso de Síndrome de Sweet no ano de 2018 no PDC-Saúde, no Município de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro. A revisão bibliográfica foi feita a partir da coleta de dados em bibliotecas virtuais e em bases de dados relevantes para a pesquisa.

4.2. METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Para relevância bibliográfica, os dados foram coletados em bibliotecas virtuais e em bases de dados, tais como MEDLINE®, PubMed®, LILACS® e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), em língua portuguesa e inglesa, no período entre janeiro de 2000 a janeiro de 2021, com os seguintes descritores: “síndrome de Sweet”, “infiltração neutrofílica”, “febre”, “corticosteroides”.

O saldo total de artigos encontrados com os descritores associados foram de 157, sendo excluídos os artigos que não eram relacionados à medicina humana e os que eram de faixa etária pediátrica, 56 foram selecionados para elaboração do trabalho.

Para a elaboração do trabalho também foram utilizados livros, além de teses e/ou dissertações, artigos originais, artigos de revisão, artigos de relato de caso sobre o tema. Os dados coletados na literatura foram correlacionados com o relato de caso deste trabalho e serão mais bem apresentados na seção denominada discussão.

4.3. METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS

Para análise destas patologias, os dados encontrados na literatura tiveram foco na clínica apresentada pelo paciente estudado, no solicitação de histopatológico relativo à Síndrome de Sweet, no evento de intercorrências ou piora do quadro de dermatose neutrofílica durante o período de acompanhamento, no relato de realização de biópsia e na documentação do caso. As informações encontradas foram comparadas com o relato de caso com o objetivo de expor semelhanças e discrepâncias acerca desse tema.

5. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 57 anos, branca, natural de Nilópolis, Rio de Janeiro, compareceu ao serviço de ambulatório de dermatologia no PDC-Saúde no dia 15/05/2018 no Município de Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro. No momento da consulta apresentava febre, placas elevadas e dolorosas em extremidade, como palma das mãos (principalmente à esquerda), face e pescoço, além de mal-estar geral, dor difusa, conjuntivite, artralgia e mialgia. Relatava que três dias antes do aparecimento das lesões apresentou quadro de dor de garganta e febre aferida de 38 °C, tendo comparecido em uma Upa localizada em seu Município, onde foi sugerido tratamento ambulatorial, sendo prescrito dipirona 1g vo de 6/6h e cefalexina 500mg vo de 6/6h, ambos por 7 dias.

Ao exame dermatológico, apresentava pápulas, placas e nódulos eritêmato-edematosos nos membros superiores e face. No antebraço e na mão esquerda, as lesões apresentavam-se confluentes, com superfície transparente e formação de pseudo-vesículas, associadas a edema assimétrico do membro com limitação à movimentação dos punhos e articulações interfalangeanas. A paciente informava que, há um ano, vinha apresentando quadros semelhantes, com remissão espontânea dentro de algumas semanas, sempre após sintomatologia sugestiva de infecção de vias aéreas superiores. Negava febre ou outros sinais ou sintomas. Paciente refere também crises epiléticas desde a infância e que pouco mais de uma semana atrás dobrou a dose do fenobarbital por conta própria, devido ao aumento das crises que vinha apresentando.

Paciente portadora de epilepsia diagnosticada aos 12 anos de idade. Fazendo uso contínuo de fenobarbital 100mg 2x dia. Nega alergias e/ou outras comorbidades, cirurgias prévias, tabagismo ou etilismo.

Fora solicitado exames laboratorial, os quais apresentavam leucocitose (14.100/mm³), às custas de neutrófilos (75%). Série vermelha e plaquetária sem alterações e PCR aumentado (8,6 mg/dL). Foram propostas as hipóteses de SS e eritema multiforme. Para tanto, foi solicitada posterior biópsia de fragmento de pele para exame histopatológico e introdução de prednisona, 1 mg/kg/dia, pela manhã VO, por 4 semanas, e instruído desmame gradual.

Foi solicitado a realização de investigação para uso de medicações, neoplasias e doenças associadas ou autoimunes, como fator antinúcleo (FAN), anti-RO, fator reumatoide, C3 e C4, bem como sorologias para HIV, hepatite B e C, sendo todos os resultados negativos. Após 48 horas da introdução da corticoterapia, a paciente apresentou regressão muito evidente

no quadro de febre, conjuntivite e prostração. No entanto, as placas dolorosas, mialgia e artralgia permaneceram por mais três semanas, com posterior remissão do edema, clareamento das lesões e diminuição da dor associada.

Posteriormente a paciente apresentou a análise histopatológica, a qual mostrou intensa infiltração neutrofílica difusa na derme (sobretudo na porção superficial), corroborando diagnóstico clínico de SS.

6. DISCUSSÃO

De acordo com Scotton *et al.* (2016) a SS é uma doença de ocorrência rara e de prognóstico variável. Apesar da raridade, há grande número de publicações nas bases de pesquisa médicas (SCOTTON *et al.*, 2016). Este trabalho apresenta um caso típico de SS, forma clássica, apesar de todos os tipos terem sido apresentados.

Os critérios diagnósticos estabelecidos em 1986 por Su e Liu (1986) foram preenchidos com dois critérios maiores (apresentação clínica e alterações histopatológicas típicos) e quatro critérios menores: história de infecção de vias aéreas superiores, alterações laboratoriais, como leucocitose e neutrofilia, aumento das provas de atividade inflamatória (PCR e VHS) – nossa paciente só realizou o PCR, febre aferida e resposta rápida e evidente com introdução de corticoterapia. A SS é definida quando são preenchidos dois critérios maiores e pelo menos dois menores (COHEN, 2007). A paciente representa a população mais atingida pela síndrome, ou seja, sexo feminino, na faixa de 30 a 50 anos (MAHAJAN; SHARMA; SHARMA, 2005). A incidência em mulheres da forma clássica chega a 2,3-3,7 para cada homem (WALLACH; VIGNON-PENNAMEN, 2006).

O eritema multiforme é o principal diagnóstico diferencial (BURRALL, 1999), porém, é importante salientar, que, conforme Eleuterio *et al.* (2012) o eritema multiforme não apresenta as alterações laboratoriais e histopatológicas encontradas e não responde tão rapidamente à corticoterapia (ELEUTERIO *et al.*, 2012). Além disso, na evolução da lesão dermatológica do eritema polimorfo, pode haver clareamento central, gerando aspecto anular semelhante a lesões em alvo e hipo ou hiperpigmentação residual (WOJCIK; NISHIMORI; SANTAMARÍA, 2011). Não houve acometimento extracutâneo, como é descrito na literatura.

É necessário destacar que todos os episódios de SS apresentados por esta paciente foram concomitantes a quadros sugestivos de infecção de vias aéreas superiores e que a remissão espontânea é possível, como informa a literatura e relatado pela paciente deste caso (WOJCIK; NISHIMORI; SANTAMARÍA, 2011). Os episódios repetidos de SS também são referidos na literatura, onde os casos da forma clássica, mesmo tratados adequadamente, apresentam de 4,7-13,5% de recidiva (ELEUTERIO *et al.*, 2012). Se consideradas as três formas da doença, há episódios de recorrência em um a dois terços dos casos (JINDAL; KURA, 2014). Nos casos associados a neoplasia, a recorrência pode significar recidiva da doença de base (BONAMIGO *et al.*, 2011).

O tratamento padrão-ouro para SS é a corticoterapia, cujos resultados rápidos e efetivos ajudam inclusive a firmar o diagnóstico. A droga preconizada e utilizada pela paciente deste caso foi a prednisona, na dose de 1,0 mg/kg/dia, com redução gradual em 2-4 semanas (WOJCIK; NISHIMORI; SANTAMARÍA, 2011). Há alguns autores que defendem a conduta expectante e sem a corticoterapia frente a um quadro de SS associada a infecção estreptocócica presumida (LALLAS *et al.*, 2011).

Tratamentos de segunda linha são referidos, como dapsona, ciclosporina e colchicina (KLUGER *et al.*, 2011). Nos casos associados a malignidades hematopoiéticas, o transplante de medula pode ser o único tratamento realmente eficaz (REINA *et al.*, 2013). O prognóstico geral da SS depende da causa base e do acometimento extra-cutâneo (LI *et al.*, 2015).

A respeito da SS no contexto de saúde pública, segundo Gontijo e Antunes (2014) o critério de prevalência da Organização Mundial de Saúde para doenças raras, são consideradas aquelas doenças que afetam 65 em cada 100 mil habitantes de uma localidade. No caso do Brasil, portanto, o total de brasileiros afetados por algum tipo de doença rara deve superar 13 milhões de pessoas. Isso pode parecer paradoxal em relação ao nome “raro”, mas o fato é esclarecido ao se considerar que mais de 4.500 patologias são hoje caracterizadas internacionalmente como raras, e há estudos que apontam mais de 8 mil enfermidades nesta classificação, variando de acordo com cada lugar (GONTIJO; ANTUNES, 2014).

A Síndrome de Sweet se enquadra dentro deste grupo. Abordar as necessidades específicas de cada membro deste grupo é um grande desafio social, que incluirá transpor barreiras de inclusão e acessibilidade e oferecer tratamento médico adequado a cada caso (GONTIJO; ANTUNES, 2014).

A dificuldade no tratamento médico no Brasil começa na falta de um mapeamento nacional dessas pessoas com doenças raras (PCDR). A baixa notificação delas no Brasil, quando comparada com outros países, leva a suspeita de que muitos casos não sejam diagnosticados, em especial em regiões historicamente não incluídas, como a Norte e a Nordeste. O diagnóstico e o tratamento são dificultados pela falta de conhecimento sobre essas doenças e de protocolos de atendimento específicos. Isto leva ao agravamento de sintomas e sequelas (GONTIJO; ANTUNES, 2014).

De acordo com Gontijo e Antunes (2014) a SS é uma doença rara de baixa prevalência que tem um alto nível de complexidade, em razão deste fato, são verificadas escassez de conhecimentos especializados por vários profissionais da área da saúde, o que por sua vez, se exprime num diagnóstico tardio que pode mimetizar uma doença subjacente. A falta de informação dos profissionais pode levar a um diagnóstico incorreto, uma vez que a síndrome

pode ser confundida com outras afecções raras de pele, sendo comprovado por uma biópsia de pele, o que em saúde pública não é rotineiro solicitar (GONTIJO; ANTUNES, 2014). No caso relatado neste trabalho, só foi possível pensar no diagnóstico diferencial, uma vez que a síndrome era de conhecimento e estudo dos responsáveis pelo atendimento da paciente, mas é sabido, que a grande maioria dos médicos não possuem conhecimento necessário para seu manejo devido a raridade da doença. Além disso, sendo o tratamento à base de corticosteroides em doses elevadas, torna-se necessário um acompanhamento médico especializado devido às inúmeras reações que este tipo de medicamento causa no organismo do paciente (GONTIJO; ANTUNES, 2014).

Como é garantido por lei no nosso país, os portadores de Síndrome de Sweet, assim como outras doenças raras, têm direito à igualdade em termos de prevenção, promoção e recuperação da saúde. Mesmo assim, torna-se necessária a elaboração de políticas públicas que enfatizem elementos necessários para a abordagem quanto à importância das doenças raras, que interferem no bem-estar biopsicossocial dos cidadãos brasileiros (GONTIJO; ANTUNES, 2014). No entanto, o que deve ser feito momentaneamente é apoiar a disseminação de conhecimento e adaptá-lo às necessidades de profissionais que enfrentam dificuldades nos cuidados de saúde de um caso excepcional na sua rotina.

Entende-se que a melhoria da qualidade da assistência médica, principalmente no que diz respeito ao correto diagnóstico e tratamento dos pacientes, associada ao encaminhamento e adoção das medidas de controle indicadas em tempo hábil, desempenham importante papel na redução do sofrimento dos portadores. Para enfrentar esse quadro, ressalta-se o papel da integração das ações de controle com a atenção básica, através da adequada incorporação das rotinas de diagnóstico e controle nas equipes de saúde da família, respeitando-se as especificidades referentes à atuação de cada profissional envolvido nessas equipes (GONTIJO; ANTUNES, 2014).

6. CONCLUSÃO

A maior parte dos dados encontrados neste trabalho correlaciona-se com dados descritos na literatura sobre SS. São eles: a prevalência em mulheres, a faixa etária, os achados laboratoriais, a predominância de febre como manifestação sistêmica mais comum e a associação com doenças de vias aéreas.

Com isso, fica registrada a importância do conhecimento médico a respeito da SS, uma vez que, o pronto diagnóstico e instauração de terapêutica adequada (corticoterapia) permitem resultados extremamente favoráveis e rápidos. A classificação da forma da SS permite direcionamento terapêutico adequado, visto que, nos casos associados a neoplasias e induzidos por drogas, só haverá resposta satisfatória e duradoura com tratamento da causa-base e interrupção da droga causadora, respectivamente.

A consciência sobre a SS precisa ser aumentada. E, através da atenção primária pode-se realizá-la, principalmente por meio de uma melhor educação, campanhas de promoção à saúde em dermatologia e a conformidade com os cuidados de acompanhamento através de instauração de protocolo, por exemplo.

REFERÊNCIAS

AMBROS-RUDOLPH CM. *et al.* As dermatoses específicas da gravidez revisitadas e reclassificadas: resultados de um estudo retrospectivo de dois centros em 505 pacientes grávidas. *J Am Acad Dermatol*, (2006), pp. 395-404.

AIRES, L. *Paradigma Qualitativo e Práticas de Investigação Educacional*. Lisboa: Universidade Aberta, 2011.

ASTUDILLO L. *et al.* Envolvimento pulmonar na síndrome de Sweet: relato de caso e revisão da literatura. *Int J Dermatol*, (2006), pp. 677-680

AYDEMIR H. *et al.* Envolvimento pulmonar e do sistema nervoso central na síndrome de Sweet: relato de caso muito raro. *Intern Med*, (2008), pp. 1481-1484

BIELSA S. *et al.* Síndrome de Sweet com lesões bolhosas. *Acta Dermo-Sifiliogr*, (2005), pp. 315-316

BOGDAN, R. e BIKLEN S. *Investigação Qualitativa em Educação*. Porto: Porto Editora, 2004.

BONAMIGO RR, *et al.* Dermatoses neutrofílicas: parte I [Neutrophilic dermatoses: part I]. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):11-25; quiz 26-7. 2011.

BURRALL, B. Síndrome de Sweets. *Dermatology Online Journal* , 5 (1). 1999. Disponível em: < <https://escholarship.org/uc/item/0g58f07r#author>> . Acesso em 17 de abr de 2021.

CALDERÓN, M. C. L. Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda). Revista CES Medicina, vol 14, n2, jul- dez 2000.

CHAN M.P., DUNCAN L.M., NAZARIAN R.M. Síndrome de Sweet subcutânea no cenário de doenças mieloides: uma série de casos e revisão da literatura. J Am Acad Dermatol, (2013), pp. 1006-1015

COHEN P.R. Dermatoses neutrofílicas: uma revisão das opções de tratamento atuais. Am J Clin Dermatol, (2009), pp. 301-312.

_____. *Sweet's Syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis*. Orphanet J Rare Dis, 2007 Jul 26;2:34. doi: 10.1186/1750-1172-2-34. PMID: 17655751; PMCID: PMC1963326. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17655751/>. Acesso em 15 de mar de 2021.

_____. *Sweet's syndrome*. Orphanet Encyclopedia. October. 2003.

COHEN P.R., ALMEIDA L., KURZROCK R. Acute febrile neutrophilic *dermatosis*. Am Fam Phys, (1989), pp. 199-204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2646883/>. Acesso em 17 de mar de 2021.

COHEN PR, TALPAZ M., KURZROCK R. Síndrome de Sweet associada à malignidade: revisão da literatura mundial. J Clin Oncol, (1988), pp. 1887-1897

COHEN P.R., KURZROCK R. *Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts*. Int J Dermatol, (2003), pp. 761-778.

_____. Síndrome de Sweet: uma revisão das opções de tratamento atuais. *Am J Clin Dermatol*, (2002), pp. 117-131.

_____. Síndrome de Sweet e câncer. *Clin Dermatol*, (1993), pp. 149-157.

CONCHEIRO J. *et al.* Dermatose neutrofílica das mãos na artrite reumatóide. *Acta Dermo-Sifiliogr*, (2010), pp. 280-281

DIAMANTINO F.da E, RAIMUNDO PM, FIDALGO AI. A síndrome de Sweet e a policondrite recidivante sinalizam a síndrome mielodisplásica. *An Bras Dermatol*, 4 (2011), pp. S173-S177.

ELEUTERIO IA, *et al.* Síndrome de Sweet: achados clínico-patológicos nos pacientes atendidos de 1997 a 2009 no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - Vitória (Espírito Santo). *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):450-5.

GONTIJO, M.S., ANTUNES, F.E. Síndrome de Sweet. Dermatose neutrofílica febril aguda: uma Síndrome rara a ser considerada em Saúde Pública. *Revista Científica do ITPAC*. 7. 2014.

GUTIERREZ-PAREDES E. *et al.* Dermatose neutrofílica no linfedema pós-mastectomia. *Acta Dermo-Sifiliogr*, (2012), pp. 649-651.

GUHL G., GARCIA-DIEZ A. Síndrome doce subcutânea. *Dermatol Clin*, pp. 541-551. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2005.04.004>. Acesso em: 15 de mar de 2021.

JINDAL SR, KURA MM. *Classical Sweet's syndrome*. Indian Dermatol Online J. 2014;5(1):107-8. Disponível em: <https://www.idoj.in/article.asp?issn=2229-5178;year=2014;volume=5;issue=1;spage=107;epage=108;aualast=Jindal> . Acesso em 07 de mai de 2021.

JO T.*et al*. Mais sobre a síndrome de Sweet em pacientes com MDS e mutações no MEFV. N Engl J Med, (2015), pp. 1971-1972.

JOE EK. Síndrome de Sweet. Dermatol Online J, (2003), pp. 28.

KULASEKARARAJ AG. *et al*. Síndrome de Sweet recidivante-remitente crônica - um prenúncio da síndrome mielodisplásica. Br J Haematol, (2015), pp. 649-656

KLUGER N. *et al*. Eficácia do antagonista do receptor anti-interleucina-1 anakinra (Kineret R) em um caso de síndrome de Sweet refratária. Dermatology, (2011), pp. 123-127.

KROSHINSKY D. *et al*. Síndrome de Sweet necrosante: uma nova variante da dermatose neutrofílica que mimetiza a fascíte necrosante. J Am Acad Dermatol, (2012), pp. 945-954.

KRUG B. *et al*. Utilidade do FDG PET na síndrome do doce paraneoplásico. Clin Nucl Med, (2004), pp. 91-92.

LALLAS A., *et al*. *Sweet's syndrome associated with upper respiratory tract streptococcal infection: "wait-and-see" strategy or anecdotal use of corticosteroids?* Hippokratia. 2011;15(3):283

LI B. *et al.* *Multi-organ involvement of Sweet's Syndrome: a case report and literature review.* Intern Med. 2015;54(3):339-43. 2015.

MARZANO AV. *et al.* Células inflamatórias, citocinas e metaloproteinases de matriz na pustulose amicrobiana das dobras e outras dermatoses neutrofílicas. Int J Immunopathol Pharmacol, (2011), pp. 451-460.

MAHAJAN VK, SHARMA NL, SHARMA RC. *Sweet's syndrome from an Indian perspective: a report of four cases an review of literature.* Int J Dermatol. 2005; 45:702-8.

MEYER V. *et al.* Indução experimentalmente confirmada da síndrome de Sweet por fototeste. Acta Dermato-Venereol, (2011), pp. 720-721.

MIRANDA CV. *et al.* Síndrome de Sweet associada à doença de Hodgkin: relato de caso. An Bras Dermatol, (2011), pp. 1016-1018.

MOREIRA AP. *et al.* Síndrome de Sweet associada à policitemia vera. An Bras Dermatol, (2009), pp. 663-666

MUFTI *et al.* Anormalidades imunológicas em síndromes mielodisplásicas. I. Imunoglobulinas séricas e autoanticorpos. Br J Haematol, (1986), pp. 143-147.

NATKUNARAJAH J. *et al.* Síndrome de Sweet fotoagravada. Clin Exp Dermatol, (2010), pp. E18-e19.

NESTEROVITCH AB. *et al.* . Alteração no gene que codifica o não receptor da proteína tirosina fosfatase tipo 6 (PTPN6 / SHP1) pode contribuir para dermatoses neutrofílicas. *Am J Pathol*, (2011), pp. 1434-1441

PAYDAS S. Síndrome de Sweet: uma revisita para hematologistas e oncologistas. *Crit Rev Oncol / Hematol*, (2013), pp. 85-95.

PRAT L. *et al.* Dermatoses neutrofílicas como doenças sistêmicas. *Clin Dermatol*, (2014), pp. 376-388

PONTE, J. P. Estudos de caso em educação matemática. In *Bolema*, 25, 105-132, 2006.

POZO J. Del, *et al.* Síndrome de Sweet concomitante e leucemia cutânea em pacientes com distúrbios mieloides. *Int J Dermatol*, (2005), pp. 677-680.

RATZINGER G. *et al.* *Acute neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature.* *Am J Dermatopathol.* 2007;29:125-33.

RAZERA F. *et al.* Dermatoses neutrofílicas: parte II [Neutrophilic dermatoses: part II]. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):195-209; quiz 210-1. 2011.

REINA D., *et al.* *Sweet syndrome associated with myelodysplastic syndrome: report of a case.* Review of the literature. *Reumatol Clin.* 2013;9(4):246-7.

SAAVEDRA A.P., KOVACS S.C., MOSCHELLA S.L. Dermatoses neutrofílicas. *Clin Dermatol*, (2006), pp. 470-481.

SCOTTON M.F. *et al.* “Síndrome de Sweet clássica: relato de caso típico.” Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual

“Júlio de Mesquita Filho” (Unesp). 2016. Disponível em: <
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-778671?lang=fr>> . Acesso em 07 de mai de 2021.

SERRANO-FALCON C., SERRANO-FALCON MM. Síndrome doce em uma mulher grávida. *Acta Dermo-Sifiliogr*, (2010), pp. 558-559.

SHUGARMAN I.L. *et al.* Manifestação extracutânea facilmente perdida da síndrome de Sweet associada à malignidade: síndrome da resposta inflamatória sistêmica. *J Clin Oncol*, (2011), pp. E702-e705

SILVA, C. P. *et al.* Síndrome de Sweet (Dermatose Neutrófila Febril Aguda): Uma Síndrome Rara a ser considerada em Saúde Pública. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v.7, n.2, Pub.7, abril, 2014.

SMITH R.A., COKKINIDES V., EYRE H.J. Rastreamento do câncer nos Estados Unidos, 2007: uma revisão das diretrizes, práticas e perspectivas atuais. *CA: Cancer J Clin*, (2007), pp. 90-104

SU, W.P., LIU, H.N. *Diagnostic criteria for Sweet's syndrome*. *Cutis*, (1986), pp. 167-174

SWEET R.D. Dermatose neutrófila febril aguda. *Br J Dermatol*, (1964), pp. 349-356.

VAZ *et al.* Síndrome de Sweet - Relato de Caso. *Cad Bras Med*, XX (1,2,3,4): 1-74 - Jan-Dez, 2007, p. 19*22. 2007.

VILLARREAL CD. *et al. Sweet Syndrome: A Review and Update*. Actas Dermosifiliogr. 2016 Jun;107(5):369-78. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2015.12.001. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826881.

VON DEN DRIESCH, P. *et al. Analysis of HLA antigens in Caucasian patients with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)*. J Am Acad Dermatol, (1997), pp. 276-278

VON DEN DRIESCH, P. *Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)*. J Am Acad Dermatol, (1994), pp. 535-556 quiz 557-560.

WALKER D.C., COHEN P.R. *Dermatose neutrofílica febril aguda associada ao sulfametoxazol-trimetoprima: relato de caso e revisão da síndrome de Sweet induzida por drogas*. J Am Acad Dermatol, (1996), pp. 918-923

WALLACH D, VIGNON-PENNAMEN MD. *From acute neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research*. J Am Acad Dermatol. 2006; 55:1066-71.

WOJCIK, A. S. L.; NISHIMORI, F.S.; SANTAMARÍA, J. R. *Síndrome de Sweet: estudo de 23 casos*. An Bras Dermatol. 2011;86(2):265-71. 2011. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abd/v86n2/v86n2a09.pdf>>. Acesso em 14 de outubro de 2020.

YIN, R. K. *Estudo de caso: planejamento e métodos*. Porto Alegre: Boookman, 2001.

ZAMANIAN A., AMERI A. Dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet): um estudo de 15 casos no Irã. *Int J Dermatol*, (2007), pp. 571-574.