

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XXII

CAPÍTULO 4

SÍNDROME DE STEVENS- JOHNSON ASSOCIADA À LAMOTRIGINA EM ADULTOS

SAMYRA FERNANDA SANTOS SILVA¹
BEATRIZ RIBEIRO PEREIRA²
GABRIELA LOCATELLI MACOR³
GIOVANNA DE MORAES SPONTON¹
ISABELE CAROLINE OLIVEIRA ALMEIDA⁴
LARA DE OLIVEIRA REUS ALVARENGA¹
LAVÍNIA BARROS MEDEIROS⁵
LUIZA OTILIA BOTH ORTIZ⁶

LUCAS RODRIGUES CARDOSO⁷
MICHELE GONÇALVES DA SILVA¹
PEDRO MICHELÃO CELLA⁶
RUBIA LURY HANADA MARIALVA⁸
TAMIRES BRITO E SILVA⁹
VANIA BABINSKI MALINSKI¹⁰
VICTÓRIA OLIVEIRA VIANA¹¹

¹Discente – Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

²Discente – Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV).

³Discente – Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).

⁴Discente – Universidade de Taubaté.

⁵Discente – União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO).

⁶Discente – Universidade do Oeste de Santa Catarina.

⁷Discente – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

⁸Discente – Universidade de Mogi das Cruzes (UMC).

⁹Discente – Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

¹⁰Discente – Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR).

¹¹Discente – Centro Universitário das Américas.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson; Lamotrigina; Necrólise Epidérmica Tóxica.

DOI

10.59290/0699020020

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) constituem um espectro de reações cutâneas adversas graves induzidas por medicamentos, caracterizadas por extensa apoptose de queratinócitos mediada por linfócitos T citotóxicos e células natural killer (NK). A diferenciação entre ambas baseia-se na extensão da superfície corporal acometida, sendo a SSJ caracterizada por descolamento inferior a 10%, a forma de sobreposição SSJ/NET entre 10% e 30% e a NET superior a 30%. A SSJ apresenta elevada morbimortalidade e manifesta-se por necrose epidérmica extensa, descolamento cutâneo e acometimento frequente das mucosas oral, ocular e genital (SCHLIENGER; SHAPIRO; SHEAR, 1998; SACHS *et al.*, 1997).

Entre os principais medicamentos associados destacam-se antibióticos, anti-inflamatórios não esteroidais e anticonvulsivantes, especialmente a lamotrigina. A lamotrigina é um anticonvulsivante da classe das fenil triazinas amplamente empregado no tratamento da epilepsia e do transtorno bipolar. Apesar de sua eficácia clínica, diversos estudos demonstram associação consistente entre seu uso e o desenvolvimento de reações cutâneas graves, principalmente durante as primeiras semanas de tratamento (FREY *et al.*, 2017; HIRSCH *et al.*, 2006).

Entre os fatores de risco descritos, destacam-se a titulação rápida, doses iniciais elevadas, administração concomitante de valproato e predisposição genética relacionada a alelos do sistema HLA. Além das manifestações cutâneas, pacientes acometidos podem evoluir com complicações sistêmicas importantes, incluindo infecções secundárias, insuficiência de múltiplos órgãos, sequelas oculares permanentes e óbito (HIRSCH *et al.*, 2006; SHI *et al.*, 2011;

MAN *et al.*, 2007). Dessa forma, o reconhecimento precoce dos sinais clínicos, a suspensão imediata do medicamento e o suporte intensivo constituem medidas fundamentais para redução da mortalidade.

O objetivo deste estudo foi analisar a associação entre o uso da lamotrigina e a ocorrência da SSJ em adultos, sintetizando as evidências científicas disponíveis na literatura sobre fatores de risco, mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, estratégias terapêuticas e prognóstico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio de levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, com o objetivo de identificar estudos que investigassem a associação entre o uso de lamotrigina e o desenvolvimento da SSJ em adultos. A busca foi conduzida utilizando os descritores MeSH “*Stevens-Johnson Syndrome*”, “*Lamotrigine*”, “*Drug Eruptions*”, “*Drug Hypersensitivity*” e “*Adult*”, combinados pela estratégia: (“*Stevens-Johnson Syndrome*”[MeSH]) AND (“*Lamotrigine*” [MeSH]) AND (“*Drug Eruptions*”[MeSH] OR “*Drug Hypersensitivity*”[MeSH]) AND (“*Adult*”[MeSH]).

Foram considerados elegíveis artigos publicados entre 1997 e 2025, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, português ou espanhol, incluindo estudos originais, revisões, estudos observacionais, análises de farmacovigilância, estudos genéticos e relatos de caso que abordassem especificamente a associação entre a lamotrigina e a SSJ em indivíduos adultos (≥ 18 anos).

Como critérios de exclusão, foram retirados estudos realizados exclusivamente com a população pediátrica, trabalhos que abordassem ou-

tras reações cutâneas sem foco na SSJ, publicações em que a lamotrigina fosse avaliada apenas em associação com outros antiepiléticos, sem análise específica do medicamento, além de artigos duplicados, resumos de congressos, cartas ao editor e estudos sem acesso ao texto completo.

Os estudos identificados foram submetidos à leitura dos títulos e resumos e, posteriormente, à leitura do texto completo para aplicação dos critérios de elegibilidade. Após esse processo de seleção, 11 estudos compuseram a amostra final desta revisão integrativa. Os da-

dos extraídos incluíram tipo de estudo, população analisada, principais achados, fatores de risco associados, aspectos farmacogenéticos, complicações clínicas e estratégias terapêuticas descritas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos demonstraram associação consistente entre o uso da lamotrigina e o desenvolvimento da SSJ em adultos, principalmente nas primeiras quatro semanas de tratamento (**Tabela 4.1**).

Tabela 4.1 Características dos estudos incluídos na revisão sobre a associação entre lamotrigina e SSJ em adultos

Autor (ano)	Tipo de estudo	População	Principal achado	Fatores associados
Borrelli <i>et al.</i> (2018)	Farmacovigilância	Adultos	Associação entre antiepiléticos e SSJ/NET	Reações cutâneas graves
Schlienger <i>et al.</i> (1998)	Revisão clínica	Geral	Lamotrigina associada a reações cutâneas graves	SSJ/NET
Frey <i>et al.</i> (2017)	Coorte	Novos usuários de antiepiléticos	Maior risco de SSJ/NET no início do tratamento	Início do tratamento
Hirsch <i>et al.</i> (2006)	Coorte observacional	Adultos	Preditores de rash por lamotrigina	Titulação rápida e dose inicial elevada
Shi <i>et al.</i> (2011)	Estudo genético	População asiática	Associação entre HLA-B*1502 e SSJ	Suscetibilidade genética
Serrani Azcurra (2013)	Meta-análise e relatos de caso	Adultos	Reexposição aumenta o risco de recorrência	Rash prévio
Chu <i>et al.</i> (2021)	Estudo experimental	Pacientes com SCAR	Teste de granulisina para identificação do fármaco causal	Diagnóstico
Sachs <i>et al.</i> (1997)	Estudo in vitro	Adultos	Reatividade linfocitária específica à lamotrigina	Hipersensibilidade imunológica
Fricke-Galindo <i>et al.</i> (2014)	Estudo genético	População mexicana	Associação entre haplótipos HLA e exantema	HLA-A02 e HLA-B35
Im <i>et al.</i> (2015)	Relato de caso	Adulto	Disfunção hepática associada à hipersensibilidade	Reação sistêmica
Man <i>et al.</i> (2007)	Estudo genético	População asiática	Associação entre HLA-B*1502 e reações cutâneas	Antiepiléticos

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos estudos incluídos na revisão.

Os estudos analisados demonstraram associação consistente entre o uso da lamotrigina e o desenvolvimento da SSJ em adultos, principalmente nas primeiras quatro semanas de tratamento, período considerado o de maior risco para o surgimento de reações cutâneas graves.

Os sintomas iniciais mais frequentemente descritos foram febre, mal-estar e exantema cutâneo difuso, podendo evoluir para necrose epidérmica extensa, descolamento cutâneo e comprometimento de múltiplas mucosas. Entre os principais fatores de risco identificados destacam-se a titulação rápida da lamotrigina, doses iniciais elevadas e o uso concomitante de valproato, situação que aumenta a concentração plasmática do medicamento e, consequentemente, o risco de eventos adversos graves.

Esses achados reforçam a importância da titulação gradual recomendada pelas diretrizes clínicas. A suscetibilidade genética também foi amplamente abordada pelos estudos incluídos. O alelo **HLA-B*1502** apresentou associação significativa com SSJ induzida por lamotrigina, principalmente em populações asiáticas. Além desse marcador, variantes envolvendo **HLA-A*02** e **HLA-B*35** também foram relacionadas ao desenvolvimento de reações cutâneas em populações específicas, evidenciando o potencial da farmacogenômica como ferramenta para estratificação de risco antes do início do tratamento.

As principais complicações descritas compreenderam evolução para NET, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva, sequelas oculares permanentes e óbito. Em relação ao manejo clínico, houve consenso quanto à necessidade de suspensão imediata da lamotrigina diante da suspeita diagnóstica, associada ao suporte intensivo conforme a gravidade do quadro.

Os estudos também destacaram a importância do SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for*

Toxic Epidermal Necrolysis) como instrumento prognóstico para estimativa de mortalidade e definição da intensidade do tratamento. Esse escore considera variáveis clínicas e laboratoriais capazes de auxiliar na estratificação da gravidade dos pacientes acometidos por SSJ e NET.

Embora terapias adjuvantes, como imunoglobulina intravenosa e ciclosporina, tenham sido descritas em diferentes estudos, permanece ausência de consenso quanto à superioridade dessas intervenções, evidenciando a necessidade de estudos prospectivos que estabeleçam protocolos terapêuticos mais bem definidos.

De maneira geral, os achados desta revisão reforçam que a prevenção continua sendo a estratégia mais eficaz, baseada na prescrição criteriosa da lamotrigina, titulação lenta das doses, monitoramento clínico durante as primeiras semanas de tratamento e reconhecimento precoce dos sinais iniciais da síndrome. Além disso, o avanço da farmacogenômica poderá contribuir para uma abordagem mais individualizada, reduzindo a ocorrência de reações adversas graves em pacientes suscetíveis.

CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia que a lamotrigina, embora eficaz no tratamento da epilepsia e dos transtornos do humor, está associada ao desenvolvimento da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) em adultos.

Apesar de rara, essa reação adversa apresenta elevada morbimortalidade, principalmente nas primeiras semanas de tratamento, especialmente quando há titulação rápida, doses iniciais elevadas ou uso concomitante de valproato. O manejo permanece baseado na suspensão imediata da lamotrigina, no suporte clínico intensivo e na utilização do escore SCORTEN para avaliação prognóstica. Além disso, a identificação de marcadores genéticos, como o

alelo HLA-B*1502, reforça o potencial da farmacogenômica na identificação de indivíduos de maior risco.

Dessa forma, conclui-se que o uso racional da lamotrigina, associado à titulação lenta, ao monitoramento clínico rigoroso e ao reconhecimento precoce dos sinais de reação cutânea, é

fundamental para reduzir a morbimortalidade. São necessários novos estudos para fortalecer as evidências acerca das estratégias terapêuticas e ampliar a aplicação da farmacogenômica na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BORRELLI, E. P. *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: an analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Drug Safety*, v. 41, n. 12, p. 1323-1332, 2018. DOI: 10.1111/epi.14591.

CHU, M. T. *et al.* Granulysin-based lymphocyte activation test for evaluating drug causality in antiepileptic-induced severe cutaneous adverse reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 147, n. 6, p. 2276-2285, 2021. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.027.

FRICKE-GALINDO, I. *et al.* HLA-A02:01/-B35:01/-C04:01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican mestizo patients. *Pharmacogenomics Journal*, v. 14, n. 5, p. 421-426, 2014. DOI: 10.2217/pgs.14.135.

FREY, N. *et al.* The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Neurology*, v. 88, n. 13, p. 1242-1248, 2017. DOI: 10.1111/epi.13925.

HIRSCH, L. J. *et al.* Predictors of lamotrigine-associated rash. *Epilepsia*, v. 47, n. 2, p. 316-321, 2006. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00423.x.

IM, S. G. *et al.* Liver dysfunction induced by systemic hypersensitivity reaction to lamotrigine: case report. *Medicine (Baltimore)*, v. 94, n. 25, p. e1015, 2015. DOI: 10.3350/cmh.2015.21.2.180.

MAN, C. B. *et al.* Association between HLA-B1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, v. 48, n. 7, p. 1461-1468, 2007. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x.

SACHS, B. *et al.* Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome: demonstration of specific lymphocyte reactivity in vitro. *British Journal of Dermatology*, v. 136, n. 6, p. 887-892, 1997. DOI: 10.1159/000245690.

SCHLIENGER, R. G.; SHAPIRO, L. E.; SHEAR, N. H. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Neurology*, v. 51, n. 4, p. 1158-1160, 1998. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01681.x.

SERRANI AZCURRA, D. J. Lamotrigine rechallenge after a skin rash: a combined study of open cases and a meta-analysis. *Seizure*, v. 22, n. 8, p. 659-663, 2013. DOI: 10.1016/j.rpsm.2012.04.002.

SHI, Y. W. *et al.* HLA-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 21, n. 7, p. 413-420, 2011. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00681.x.