DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XII

Capítulo 3

SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON PELA COMBINAÇÃO FARMACOLÓGICA DE LAMOTRIGINA E ÁCIDO VALPRÓICO

CAROLINE KUGERATSKI CARNEIRO[1]
PATRICIA DUPONT[1]
LÍVIA DANIEL BIANCHIN MARQUES[1]
IVANA DA ROSA IESBIK[1]
ANA FLÁVIA BRANCO[1]
ANA JÚLIA BIAZUS[1]
LEONARDO FELIPE DE SAMPAIO BELOTTO[1]
ANGÉLICA CRISTINA VILLALOBOS[1]
LARAH ELLIS GUCKERT[1]
JÚLIA DE SOUZA DINKOSKI[1]
WALKYRIA METZ WEINHARDT BORNE[1]
MARIELI MELO[1]
ISABELLY BUBNIACKI[1]
GIULIA BRUNNER SCUTTI2

[1]Discente - Medicina da Universidade do Contestado, Mafra, Santa Catarina
[2]Discente – Medicina na Faculdade Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná

Palavras-chave: *Síndrome de Stevens Johnson; Lamotrigina; Ácido Valproico*

DOI 10.59290/978-65-6029-177-5.3

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Em 1922, dois médicos pediatras dos Estados Unidos descreveram no *American Journal of Dieseases* dois pacientes com erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, mucosas bucais inflamadas e mucosas conjuntivais purulentas grave. Os médicos eram Albert Mason Stevens e Frank Chambliss Johnson, batizando a síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (HERNANDEZ *et al*., 2018).

Essa síndrome é uma emergência dermatológica, com contribuição genética, caracterizada por erupções mucocutânea aguda grave, geralmente induzida por medicamentos ou infecções, associada a alta taxa de morbimortalidade. A morte dos queratinócitos na junção dermo-epidérmica aguda grave tem início entre uma e três semanas após a exposição ao medicamento e pode ser precedida por pródromos virais como febre e mialgias (SANTOS *et al*., 2017).

Em relação aos medicamentos que podem induzir a SSJ, pode-se citar os antiepilépticos. A lamotrigina e o ácido valproico são fármacos frequentemente utilizado em tratamentos de epilepsia e transtornos bipolares. No entanto, essas medicações têm sido associadas a reações cutâneas graves, sendo consideradas emergências médicas. Estudos sugerem que a SSJ pode ser mediada por mecanismos imunológicos, onde o fármaco ou seus metabólitos podem agir como haptenos, provocando uma resposta alérgica, juntamente associados com fatores genéticos, idade, sexo e doenças autoimunes (VELÁZQUEZ-CÁRCAMO *et al*., 2020).

Este estudo tem como objetivo descrever a relação dos medicamentos antiepilépticos lamotrigina e ácido valpróico e sua combinação com a síndrome de Stevens Johnson.

METODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas na base de dados PubMed, disponíveis digitalmente. A estratégia de busca inclui os descritores “Síndrome de Stevens-Johnson”, “Lamotrigina” e “Ácido Valproico”, combinados com o operador booleano *AND*.

Desta busca foram encontrados 91 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos originais em português, inglês e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam os demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção restaram 34 artigos que foram submetidos a uma escolha minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação de hipersensibilidade grave, frequentemente induzida por medicamentos como anticonvulsivantes, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais, e também por infecções. A síndrome se diferencia da necrólise epidérmica tóxica (NET) pelo acometimento da superfície corporal, sendo menor que 10% é chamada de SSJ e maior que 30%, NET, quando fica entre 10% e 30% é considerada indefinida (SANTOS *et al*., 2017; FRANTZ *et al*., 2021; HASEGAWA, 2020; RODRIGUES *et al*. 2019).

Fisiologicamente, ela envolve a morte em massa de queratinócitos, induzida principalmente por células T citotóxicas ativadas e pela granulisina, uma proteína que desempenha papel crucial na destruição das células da epiderme. O processo é desencadeado quando drogas formam complexos com proteínas do corpo, provocando uma resposta imune exagerada (GUPTA *et al*., 2020).

Entre as hipóteses mais estudadas para a SSJ está o modelo hapteno/prohapteno, que sugere que os medicamentos ou seus metabólitos ligam-se às proteínas do corpo, formando complexos antigênicos que são reconhecidos pelo sistema imunológico. O modelo farmacológico, por sua vez, propõe que certos fármacos se ligam diretamente aos receptores de células T, ativando-as. Já o modelo peptídico sugere que os medicamentos se ligam diretamente ao complexo de histocompatibilidade (MHC), modificando a apresentação de antígenos e desencadeando a resposta imune (SASSOLAS *et al*., 2020).

Além da granulisina, outras citocinas, como a IL-15, estão envolvidas no processo inflamatório. Estudos mostram que a necroptose, um tipo de morte celular programada, também contribui para a destruição celular característica da SSJ (SASSOLAS *et al*. 2020).

Epidemiologia e Fatores de Risco

A ocorrência de SSJ/NET é em torno de 0,1/100.000 da população total. Para incidência entre novos usuários de medicamentos, como lamotrigina, carbamazepina e ácido valpróico, a incidência é em torno de 0,1-0,01% (FOWLER *et al.*, 2019).

Em adultos dos EUA, a incidência de SJS por milhão de indivíduos variou de 8,6 a 9,7. Na Coreia do Sul variou de 3,96 a 5 casos por milhão, com aumento em pacientes com extremos de idade. Já em dados publicados no Reino Unido estima-se que anualmente 50.000 pacientes no Reino Unido sofrerão de erupção cutânea após o início de medicações. Isso equivale a uma incidência anual de 75,7/100.000 (FOWLER *et al.*, 2019).

O risco de desenvolver SJS aumenta em indivíduos imunossuprimidos ou com doenças autoimunes, com presença de infecções ou malignidades. Os fatores genéticos têm grande influência na susceptibilidade à SSJ, com a presença de alelos específicos do HLA, sendo um fator de risco em populações asiáticas, especialmente na população chinesa Han. (WHITE *et al*. 2021).

Embora houvesse diferenças raciais vistas na incidência de SSJ em adultos nos EUA, essas não foram observadas em crianças. Da mesma forma, para adultos nos EUA, um número maior de condições crônicas foi associado a uma incidência aumentada de SSJ em crianças. Em uma análise em um grupo de pacientes do Reino Unido e da Europa, não foram relatadas diferenças entre os sexos (EDINOFF *et al*., 2021)

Além desses fatores, a idade do paciente também deve ser levada em consideração. Em estudo Kluch *et al*., 2020, evidenciou que as crianças têm três vezes mais risco de desenvolver SSJ após a administração de lamotrigina. Os autores observam que o aumento da incidência pode estar relacionado a doses iniciais elevadas e a administração concomitante de ácido valpróico. Isso sugere que a administração concomitante com valproato deve ser evitada em pacientes mais jovens (KLUCH *et al*., 2020).

Nos Estados Unidos, a duração média da internação de indivíduos hospitalizados com SSJ foi de 10 dias, sendo o que mais teve influência foram as comorbidades. Nos brancos demonstraram ter taxas mais altas da SSJ com mais tempo de internação e mortalidade aumentada. Asiáticos e afro-americanos tiveram as maiores

taxas de internamentosnos Estados Unidos (EDINOFF *et al*., 2021).

Medicações como Gatilho para a Síndrome de Stevens Johnson

A SSJ é um efeito colateral raro, mas grave de muitos medicamentos, a reação geralmente ocorre após dois meses do início da medicação ou com o aumento da dosagem. Os medicamentos mais identificados são: os antibióticos sulfonamidas, clormezanona, aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, AINEs, alopurinol e corticoesteróides; sendo os antiepilépticos os maiores gatilhos para essa reação dermatológica. (EDINOFF *et al*., 2021).

O estudo de Hosohata *et al*., 2019, investigou a associação entre medicamentos antiepilépticos de nova geração e reações adversas cutâneas utilizando o banco de dados JADER. Foram analisados relatórios de eventos adversos de abril de 2004 a janeiro de 2017, resultando em 4.805 casos de reações cutâneas. A análise revelou diferentes níveis de risco, sendo uma forte relação o medicamento lamotrigina, o qual apresentou uma razão de probabilidade (ROR) de 9,18 para erupção cutânea (HOSOHATA *et al*., 2019).

Lamotrigina

A lamotrigina é um medicamento antiepiléptico da classe das feniltriazinas indicado para a prevenção de convulsões focais e generalizadas em pacientes epilépticos, bem como monoterapia ou tratamento adjuvante de manutenção para transtorno bipolar. Seu efeito antiepiléptico é devido ao bloqueio dependente do uso dos canais de sóido dependentes de voltagem neuronal, resultando na estabilização das membranas neuronais e inibição da liberação pré-sináptica de glutamato (EDINOFF *et al*., 2021)

Além disso, aumenta a liberação de ácido gama-aminobutírico inibitório (GABA), ajudando a atenuar ainda mais a superexcitabilidade que leva à atividade convulsiva. A lamotrigina possuie feito inibitório fraco do 5-HT3 receptores in vitro, bem como inibição in vitro da diidrofolato redutase (EDINOFF *et al*., 2021).

A lamotrigina é rapidamente absorvida, e sua biodisponibilidade de aproximadamente 98%, depende da forma de administração. Encontra-se doses de 50 a 400 mg. A dose inicial para adultos é de 12,5 a 25 mg / dia. A dose de manutenção é de 200 a 600 mg / dia, normalmente dividida em duas dosagens. Não há agente de reversão atual para a lamotrigina, mas em casos graves de superdosagem, lavagem gástrica e carvão ativado são indicados (EDINOFF *et al*., 2021).

Ácido Valproico

O ácido valproico (VPA) é um medicamento amplamente utilizado em diversas aplicações, como no tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Entre suas indicações terapêuticas, estão o tratamento da epilepsia em vários tipos de crises, o manejo do transtorno bipolar e a prevenção de enxaquecas. O VPA atua aumentando a neurotransmissão inibitória e modulando canais iônicos que dependentes de voltagem (RAHMAN *et al*., 2024).

O ácido valproico é metabolizado predominantemente pelo fígado, com uma quantidade mínima sendo excretada na urina na forma inalterada. A faixa terapêutica recomendada para o tratamento da epilepsia é de 50 a 100 mg, enquanto para a terapia do transtorno bipolar sugere-se uma faixa ligeiramente maior, de 50 a 125 mg. Ademais, o mecanismo preciso de ação do medicamento ainda não é totalmente compreendido. No entanto, diversos estudos sugerem que amplifica os efeitos do ácido gama-

aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central (METHANEETHORN, 2018).

Combinação Farmacológica de Lamotrigina e Ácido Valproico

Na literatura, possui muitos relatos de casos que evoluíram com SSJ após a associação de lamotrigina com ácido valproico. O ácido valproico inibe as atividades enzimáticas, das UDP-glucuronosiltransferases, as principais enzimas responsáveis pela principal via de metabolismo da lamotrigina. Sem as enzimas funcionais, o metabolismo da lamotrigina é realizado pelas enzimas CYP450, gerando metabólitos tóxicos de óxido de areno, que são posteriormente processados na via glutationa e epóxido hidrolase microssomal, as quais o ácido valproico interfere, aumentando a quantidade de metabólitos nocivos, resultando em dano celular (EDINOFF *et al*., 2021).

No entanto, a interação entre o ácido valpróico e a lamotrigina não devem ser vistos como combinação negativa, pois existem vários benefícios clínicos. Doses de ácido valpróico superiores a 250 mg/dia inibem a depuração da lamotrigina em cerca de 50%, enquanto uma dose de 125 mg/dia inibe apenas 30%, sendo necessário a compressão para permitir a dosagem adequada de lamotrigina durante a transição da politerapia com ácido valproico e lamotrigina para monoterapia (EDINOFF *et al*., 2021).

Tratamento

O tratamento da SSJ envolve a interrupção imediata da exposição ao fármaco responsável, cuidados intensivos e suporte sintomático, muitas vezes em unidades de queimados. A epiderme desvitalizada deve ser removida sem desbridamento agressivos. Curativos não aderentes, biológicos ou sintéticos devem ser usados, monitorização das feridas para evitar infecções pois a profilaxia com antibióticos não se mostrou muito eficaz. O prognóstico depende da gravidade da condição e da extensão da área corporal afetada, com a forma mais grave, a necrólise epidérmica tóxica (NET), apresentando taxas de mortalidade mais elevadas (XU *et al*., 2022; SANTOS NETO *et al*., 2017)

Ademais, um suporte clínico multifatorial é imprescindível para o sucesso do tratamento do paciente, seja adulto ou pediátrico, com SSJ. Em 2021 foi publicado um consenso internacional sobre a abordagem multidisciplinar que delineou diretrizes específicas para a fase aguda da síndrome. O consenso aborda 14 formas de cuidado, dos quais se destacam cessamento imediata do uso de medicamentos suspeitos, a prevenção de infecções, a hidratação intensiva, o suporte nutricional, o cuidado apropriado da pele e a vigilância contínua, além de outras intervenções necessárias (WEI-JIAN YANG *et al*., 2022).

Prevenção

A prevenção da síndrome de Stevens-Johnson requer uma abordagem de cuidados rigorosos, especialmente durante a terapia com ácido valproico e lamotrigina. Uma das estratégias envolve a investigação de polimorfismos genéticos entre os genes GSH e EPHX, que pode apontar para uma função diminuída ou até mesmo ausente dessas enzimas. Apesar da complexidade desta estratégia, é prudente que pessoas com histórico familiar de SSJ sejam orientados a eximir-se de terapias medicamentosas com lamotrigina, mesmo na ausência de polimorfismo claramente identificáveis (EDINOFF *et al*., 2021)

Outra estratégia, considerada mais prática, envolve a suplementação de compostos como glutationa ou L-carnitina, em pacientes que fazem uso de ácido valpróico, que podem otimizar o metabolismo da lamotrigina e do ácido

valpróico, respectivamente. Ademais, recomenda-se iniciar o tratamento com a lamotrigina em suas doses mais baixas e, após, aumentar gradativamente a titulação do medicamento, sobretudo em pacientes que já estão fazendo uso de ácido valpróico. (EDINOFF *et al*., 2021).

Outro fator de prevenção relevante a considerar é a idade do paciente, e recalcular as doses dos medicamentos com base no peso corporal (mg/kg) em crianças, para evitar possíveis efeitos adversos. Além disso, deve-se evitar a coadministração de lamotrigina e valproato em crianças, uma vez que as taxas de SSJ são mais elevadas em pacientes jovens que fazem uso dessa terapia quando comparados aos adultos que fazem uso da mesma (EDINOFF *et al*., 2021).

Enfim, a terapia combinada de ácido valpróico e lamotrigina está associada a um risco maior de SSJ. Por isso, o esclarecimento sobre esses riscos é fundamental para conduzir decisões clínicas e proporcionar uma prevenção adequada, diagnóstico e tratamento precoce da SSJ. Logo, é imprescindível que os profissionais da saúde permaneçam atentos e vigilantes quanto à monitorização de reações cutâneas adversas, pois estas podem levar a complicações severas para os pacientes (RASHID *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a Síndrome de Stevens-Johnson é uma condição dermatológica de alta gravidade e complexidade, frequentemente associada ao uso de medicamentos como lamotrigina e ácido valpróico. Com uma base imunológica e genética, requer um diagnóstico rápido e a descontinuação imediata do fármaco responsável para reduzir os riscos de morbidade e mortalidade. A prevalência da síndrome é rara, mas seu impacto clínico é significativo, especialmente quando associada a fatores de risco como idade avançada, comorbidades e predisposições genéticas.

O manejo eficaz da SSJ depende de uma abordagem multidisciplinar que inclui cuidados intensivos, suporte sintomático e monitoramento contínuo para prevenir complicações. A literatura demonstra que a interação entre lamotrigina e ácido valpróico pode aumentar o risco de desenvolvimento da síndrome, tornando necessário o ajuste cuidadoso das dosagens e o monitoramento próximo dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU-TALEB, DAE. *et al*. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Incidence, Clinical Patterns, Causative Drugs and Modalities of Treatment in Assiut University Hospital, Upper Egypt. Dermatologic Therapy, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 463-464, 7 set. 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/dth.14176.

EDINOFF, AN. *et al*. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. Psychopharmacol Bull. 2021.Disponível em https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092825/. Acesso 12 out. 2024.

FOWLER, T; BANSAL, AS.; LOZSÁDI, D. Risks and Management of Antiepileptic Drug Induced Skin Reactions in the Adult Out-Patient Setting. Seizure, [S.L.], v. 72, n. 8, p. 61-70, 13 nov. 2019. Elsevier BV. DOI: http://dx.doi.org/-10.1016/j.seizure.2019.07.003.

FRANTZ, R. *et al*. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a review of diagnosis and management. Medicina, [S.L.], v. 57, n. 9, p. 895, 28 ago. 2021. MDPI AG. DOI: http://dx.doi.org/10.3390/medi-cina57090895.

GLEGHORN, KL. *et al*. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap in Pediatric Patients with a Focus on Newer Antiepileptic Drugs: A 25 **:**year Retrospective Study at a Single Tertiary Care Center. Pediatric Dermatology, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 812-818, 31 maio 2021.DOI: http://dx.doi.org/10.11-11/pde.14598.

GUPTA, S., AHAMED, N. *et al*. Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos e o Papel das Células Dendrí-ticas na Síndrome de Stevens-Johnson. Immunology & Allergy Clinics of North America. 2020

HASEGAWA, A.; ABE, R. Recent Advances in Managing and Understanding Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. F1000Research, [S.L.], v. 9, p. 612, 16 jun. 2020. F1000 Research Ltd. DOI: http://dx.doi.or-g/10.12688/f1000research.24748.1.

HERNANDEZ DINZA, PA.; GONZALEZ RIVERO, M. *et al*. Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica en una Lactante. MEDISAN. v. 22, n. 6, p. 446-450, jun. 2018 Disponible en <http://scielo.sld.cu/scielo.php?sc-ript=sci_arttext&pid=S1029-30192018000600009&lng=es&nrm=iso>. accedido em 01 oct 2024.

METHANEETHORN J. A Systematic Review of Population Pharmacokinetics of Valproic Acid. British Journal of Clinical Pharmacology. 2018. DOI: 10.1111/bcp.13510.

PARK, CS. *et al*. Reações Adversas Cutâneas Graves a Medicamentos Antiepilépticos: Um Estudo Nacional Baseado em Registro na Coreia. Allergy, Asthma & Immunology Research, v. 11, n. 5, p. 709–722, 2019. DOI: 10.4168/aair.20-19.11.5.709. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31332981/. Acesso em: 1 out. 2024.

RAHMAN M, AWOSIKA AO, NGUYEN H. Valproic Acid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024.

RASHID, M. *et al*. Valproic Acid and Stevens-Johnson Syndrome: a Systematic Review of Descriptive Studies. International Journal of Dermatology. 2019. DOI:10.1111/ijd.14411.

RODRIGUES, LM. *et al*. Mecanismos de Resposta Imune na Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Journal of Dermatological Science. 2019

SANTOS NETO, FC. *et al*. Cutaneous Approach in Toxic Epidermal Necrolysis. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, Brazilian Journal Of Plastic Sugery, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 128-134, 2017. GN1 Genesis Network. DOI: http://dx.doi.o-rg/10.5935/2177-1235.2017rbcp0018.

SASSOLAS, B. *et al*. Farmacogenômica e Predisposição a Reações Cutâneas Adversas Graves. Pharmacogenomics Journal. 2020.

VELÁZQUEZ-CÁRCAMO, EA. *et al*. Lamotrigine and its Relationship with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 202–205, 2020. DOI 10.24875/RMIMSS.M20000018. Disponível em: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc-&AN=34101565&lang=pt-br&site=ehost-live. Acesso em: 1 out. 2024.

WHITE, KD., AMIN, AS.; RELLING, MV. O Papel das Citocinas Inflamatórias na Síndrome de Stevens-Johnson: Implicações para o Tratamento. Journal of Clinical Immunology, 2021.

XU, Y.; LI, X.; ZHOU, H. Novas Perspectivas Sobre os Mecanismos de Apoptose na Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: O Papel das Caspases. Journal of Investigative Dermatology. 2022.