



## CARBAMAZEPINE INDUCED STEVENS-JOHNSON SYNDROME: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

(Síndrome de Stevens-Johnson induzida pela Carbamazepina: Relato de caso e revisão de literatura)

Morais, A.C.Q.<sup>1</sup>; Briglia C.S.<sup>1</sup>; Pinto S.A.B.<sup>1</sup>; Loureiro C.Q.<sup>2</sup>; Marcião, W.A.S.<sup>3</sup>;  
Miralha, A.L.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médicas Residentes de Pediatria da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado, Manaus –AM;

<sup>2</sup> Médica Residente de Infectologia da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado, Manaus – AM;

<sup>3</sup> Médico Pediatra e Intensivista do Hospital e Maternidade Samel. Preceptora da Residência Médica da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado, Manaus-AM;

<sup>4</sup> Orientador. Coordenador da UTI Neonatal e Pediátrica do Hospital e Maternidade Samel. Preceptor da Residência Médica de Pediatria da Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado. Professor Assistente de Pediatria da Universidade Federal do Amazonas. Mestre em Medicina Tropical pela Universidade do Estado do Amazonas, Manaus-AM.

### ABSTRACT :

**Background:** Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (NET) consist of uncommon, acute, life-threatening mucocutaneous diseases. They reveal a hypersensitivity reaction and may be due to medications, infections and neoplasias. **Objective:** The objective of this study is to report a clinical case of a child, who developed SJS by CBZ and perform a review of the literature. **Case report:** Escolar, S.B.R, female, 9 years old, coming from Manaus attended in the Hospital Samel Pronto (Manaus, Amazonas), with a history of 3 days of odynophagia already in use of Azithromycin. The physical examination findings in the ICU showed a very severe and anasarcted patient, developing a septic shock, with a foul-smelling content in the nasogastric, acyanotic, icteric (2 + / 4 +), afebrile, hypotensive, dehydrated, normocorolate and sedated patients. **Conclusions:** The HLA alleles of the patient in question are not among the most frequent in the literature, however, she is not a descendant of Asians. Patient care should be taken over the prescription of the drug, since CBZ is well reported in the literature promoting SJS. Further studies on the frequency of alleles associated with the presence of SJS need to be documented in order for the health team to be alert to patients' orientations about possible reactions.

**KEYWORDS :** Adverse Drug Reaction, Carbamazepine, Stevens-Johnson Syndrome, HLA

### INTRODUÇÃO

A SSJ (Síndrome de Stevens-Johnson) foi descrita em 1922, quando Stevens e Johnson relataram dois clientes com erupções cutâneas generalizadas, febre contínua, mucosa oral inflamada e conjuntivite purulenta grave (BULISANI; SANCHES; GUIMARÃES *et al.*, 2006; ÁLVAREZ; SALCEDO; PACHECO, 2011).

A SSJ consiste em uma afecção inflamatória aguda, febril e autolimitada, com duração em cerca de duas a quatro semanas, que impacta a pele e a membrana mucosa (LURK; OLIVEIRA; GRAGNANI *et al.*, 2010; OLIVEIRA; SANCHES; SELORES, 2011).

A doença tem origem súbita, com febre de aproximadamente em 39-40° C, dor, mal-estar, cefaléia, dor de garganta e na boca. Assim sendo, os sintomas avançam com agravamento e o cliente pode revelar pulso fraco e acelerado, respiração rápida, prostração e dores articulares (CABRAL; DIOGO; RIOBOM *et al.*, 2004; FRENCH, 2006).

As reações de hipersensibilidade a drogas, considerada importante problema de saúde pública, impactam em torno de 7% da população em geral. As reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica consistem em cerca de 15% das reações adversas a medicamento (RAM). (SCHWARTZ; MCDONOUGH; LEE, 2013).

As reações alérgicas a fármacos podem abranger qualquer órgão ou sistema. A pele é o órgão mais comumente acometido e é de conhecimento que um mesmo medicamento possa estar envolvido em mais de um tipo de reação cutânea (LEE; CHUNG, 2013).

A Síndrome de hipersensibilidade anticonvulsivante (SHA) é definida por febre, *rash* cutâneo e raro envolvimento de órgãos internos, no entanto com potencial risco de vida depois da ingestão de anticonvulsivante, mais frequentemente anticonvulsivantes aromáticos (D'ÁVILA; FIGUEIREDO; TEIXEIRA, 2012).

D'Ávila; Figueiredo e Teixeira (2012) e Alfirevic; Keeney; Dowswell et al (2015), estudaram uma população de caucasiano constituída por 99 pacientes, considerando ainda reações de hipersensibilidade à CBZ, não obstante de SSJ. Vinte pacientes demonstraram modificações cutâneas, sendo 18 de hipersensibilidade de SSJ e um de NET. Nesses estudos não foram encontradas associações entre hipersensibilidade à CBZ e o HLA-B\*1502, não consistindo esse um marcador legítimo de hipersensibilidade em população que não a chinesa Han, até o momento. Houve, contudo, uma sugestão de que HLA\*0702 possa conferir certa proteção à reação a CBZ.

Ribeiro; Ribeiro; Benito (2017) e Emerick; Rodrigues; Pedrosa et al., (2014), indicadores do Brasil são escassos no que diz respeito à prevalência de SSJ e NET. Calcula-se que a SSJ oscile de 1,2 a 6 por milhões/ano e a NET oscile de 0,4 a 1,2 por milhões/ano, sendo que alguns fatores, tais como co-morbidades múltiplas e a atualização de fármacos para tratá-las, idade avançada, susceptibilidade genética, doenças com ativação imune e imunossupressão, possam estar envolvidos no desencadeamento das reações de hipersensibilidade.

O resumo OU para a associação entre HLA-B\*1502 e SJS e NET decorrente de CBZ foi de 79,84 (IC 95%, 28,45-224,06). Análises de subgrupos raciais / étnicos sugerem achados semelhantes para han-chineses (115,32; 18,17-732,13), tailandeses (54,43; 16,28-181,96) e malaios (221,00; 3,85-12694,65). Em meio aos indivíduos de raça / etnia branca ou japonesa, nenhum paciente com SSJ ou NET foi portador do alelo HLA-B\* 1502 (TANGAMORNSUKSAN; CHAIYAKUNAPRUK; SOMKRUA et al., 2016).

SJS e NET consistem em condições dermatológicas incomuns, contudo graves. As drogas exercem uma função relevante na etiopatogenia da SSJ, portanto, é absolutamente fundamental obter um histórico minucioso de uso de medicação no paciente. A CBZ é medicamento vastamente usado como anti-epiléptico ou no tratamento de neuralgias em pediatria, por ser bem aceita e com custo acessível (PATEL; THAKKAR; SHARMA et al., 2014).

O objetivo desse estudo é relatar um caso clínico de uma criança, que desenvolveu a SSJ por CBZ e realizar uma revisão da literatura.

### Relato do caso

Escolar, S.B.R, feminino, 9 anos de idade, procedente de Manaus atendida no Pronto atendimento do Hospital Samel (Manaus, Amazonas), com história de 3 dias de odinofagia já em uso de Azitromicina. A informante refere o surgimento de pápulas pruriginosas e eritematosas inicialmente em face, já tendo feito anti-histamínico, com progressão das lesões dois dias antes da internação, apresentando exantema disseminado pelo corpo com edema de face, sendo internada na enfermaria no dia 20/07/18. No dia 22/07/18 evoluiu com alteração do padrão do sono em decorrência do caráter pruriginoso das lesões, prostração e hiporexia. Em 23/07/18 apresentou piora clínica com manutenção e aumento das lesões tipo máculas eritematosas, caracterizada pela presença de necrose central, vesículas, bolhas e áreas de desnudamento da pele. Associado ao quadro dermatológico exacerbado evoluiu com desconforto respiratório moderado, e necessidade de intubação traqueal com ventilação pulmonar mecânica invasiva, momento no qual já havia sido transferida para UTI pediátrica.

Os achados de exame físico na UTI evidenciaram paciente gravíssima, anasarcada, desenvolvendo quadro de choque séptico, com conteúdo borráceo pela sonda nasogástrica, acianótica, icterica (2+/4+), afebril, hipotensa, desidratada, normocorada e sedada.

História perinatal: Nasceu termo, com 39 semanas, parto vaginal, avaliação pelo Apgar 9/10. Mãe realizou pré-natal adequado, sem intercorrências. O peso de nascimento foi de 2.785 gramas, a estatura 46cm e o perímetro cefálico 34cm. O desenvolvimento neuropsicomotor foi adequado para sua idade, sendo diagnosticada com epilepsia aos 7 anos de idade em uso de oxacarebamazepina desde os 8 anos, e em acompanhamento com o neurologista, que havia aumentado da medicação uma semana antes da criança dar entrada no Pronto Socorro, havendo relação temporal significativa com o quadro apresentado.

No dia 24.07.2018, não apresentou sinais de irritação meníngea no sistema nervoso central (SNC); e presença de lesões crostosas e algumas hemorrágicas, dentes com presença de cáries em oroscopia, conf. figura 1;



Figura 01 - No dia 24.07.2018, sem sinais de irritação meníngea no sistema nervoso central (SNC); e presença de lesões crostosas e algumas hemorrágicas, dentes com presença de cáries em oroscopia.

No dia 25.07.2018, Murmúrio vesicular rude, com roncosp difusos, no exame do aparelho respiratório; Ao exame cardiovascular o ritmo cardíaco era regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros, conf. figura 2;



Figura 02 - No dia 25.07.2018, MV rude, com roncosp difusos, no AP; RCR em 2T, BNF, sem sopros, no AC;

Em 26.07.2018, evoluiu com abdome globoso, ascítico, sem visceromegalias ou massas palpáveis, ruídos hidro-aéreos preservados; As extremidades estavam frias, com tempo de enchimento capilar maior do que quatro segundos, com pulsos periféricos filiformes e centrais cheios, conf. figura 3;



Figura 03 - No dia 26.07.2018, apresentou globoso, ascítico, sem VCM ou massas palpáveis, RHA+, no ABD; Frias, TEC > 4 segundos, pulsos periféricos filiformes e centrais cheios, nas extremidades.

No dia 27.07.2018, exacerbaram-se as lesões papulares, já com aspecto descamativo mantendo o edema, inclusive, na região genital, momento em que foi realizado exame oftalmológico sem evidência de anormalidades. Neste mesmo dia foi realizada biópsia pelo dermatologista, com coleta de material de dois sítios e coleta de sangue para a tipificação do HLA, conf. figura 4:



Figura 04 - No dia 27.07.2018, apresentou lesões papulares, descamativas e edema, na genitália e realizou exame oftalmológico sem alteração, biópsia de dois sítios e tipificação do HLA, nos olhos.

No dia 18/07/2018, o resultado da fenotipagem do HLA mostrou os seguintes alelos: HLA- A\*23:31 / B\*15:51 / DRB\*04:07; Alelos HLA-A\*23:01, 31:01 / B\*15:51 / DRB\*04:07; NMDP:A\*AYCZX; AYCZY / B\*ANFTV; AVFXV / DRB\* AUSET; AUSEZ e equivalente sorológico: A-23:31 / B-72:51 / DR-4:7, e correlaciona-se com os eventos associados a oxacarbamazepina com a fenotipagem do HLA, ainda que este não seja o mais frequentemente relatado pela literatura, o que pode estar associado a diferenças entre as raças e aspectos geográficos, conforme quadro 01:

**Quadro 01 – Amostra Biológica Sangue Total / Manaus, 31/07/2018**

Departamento de Análises Clínicas		Equipe Técnica:	
Identificação n <sup>o</sup> : 0001/2018		Data da amostra: 18/07/2018	
Médico KXY / CRBIO – 000000-0X		Unidade: SUS	
<b>Amostra biológica</b>		Requisição: 621304-00	
Médico: XYZ		Tipificação: HLA / ABDR	
Nome	SBR		
Especialista	Fenotipagemdo HLA Antígenose Alelos	Data acompanhamento	Local de realização
XYZ	HLA- A*23:31 / B*15:51 /DRB*04:07	18/07/2018	Hospital Samel
XYZ	Alelos HLA-A*23:01, 31:01 /B*15:51 / DRB*04:07	18/07/2018	Hospital Samel
XYZ	NMDP: A*AYCZX; AYCZY / B*ANFTV; AVFXV / DRB* AUSET; AUSEZ	18/07/2018	Hospital Samel
KWP	Equivalente sorológico: A-23:31 / B-72:51 / DR-4:7	18/07/2018	Hospital Samel

Fonte: Prontuário eletrônico do Hospital Samel / Departamento de Análises Clínicas (2018)

**DISCUSSÃO**

A inquietação promovida com o consumo de fármacos, seus riscos, toxicidade e efeitos colaterais é crescente no Brasil e em todo o mundo, bem como a repercussão da diversidade de formas de acesso e usos de novos medicamentos pela população. Os efeitos negativos do uso de medicamentos sujeitam a população aos riscos de padecerem de Eventos Adversos (EA) que podem decorrer em um aumento significativo do número de hospitalizações e óbitos, assim como efeitos epidemiológicos e econômicos intensificados, especialmente quando se relaciona a faixa etária pediátrica. (OLIVEIRA; SANCHES; SELORES, 2011; LIMA; CAVASSINI; SILVA et al., 2013).

Segundo a ANVISA (2012) e OMS (2009), o EA é conceituado como a ocorrência, em seres humanos, de qualquer efeito não planejado, consequente do uso de produtos sob vigilância sanitária, que pode ser evitável ou não.

O evento adverso a medicamento (EAM) abrange diversas situações, em meio a elas a reação adversa a medicamento (RAM) e a ineficácia terapêutica (IT), de acordo com Mota (2011). A RAM é conceituada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como qualquer evento danoso, não intencional e indesejado, que ocorre ao longo do uso de um medicamento prescrito com doses terapêuticas habituais para tratamento, profilaxia ou diagnóstico (OMS, 2009).

A RAM pode se mostrar como reação leve, moderada ou de alta intensidade, por vezes exige hospitalização e produz sequelas incapacitantes e letais. Os relatos de RAM são relevantes para quantificar a incidência e para tratar rapidamente os clientes/pacientes, de maneira a reduzir a ocorrência de lesões graves e sequelas. Ressalte-se, neste artigo, as RAM que se expressam sob a forma de reações graves de hipersensibilidade cutânea denominadas de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e a NET (GUR, 2012; FRANCA et al., 2012; BULISANI et al., 2006).

O monitoramento dos fármacos, mesmo depois da aprovação para comercialização pelas instituições de vigilância sanitária, tem sido alvo de inúmeras diretrizes sugeridas por agências reguladoras que norteiam os serviços de saúde a proceder na busca ativa de RAM. Tais atividades anuem as ações da farmacovigilância, que apresenta como propósito detectar, avaliar, compreender e prevenir riscos de incidentes associados aos fármacos (ANVISA, 2012; OMS, 2009; MOTA, 2011; OMS, 2005).

A SSJ e a necrólise epidérmica tóxica (NET) consistem em doenças mucocutâneas pouco comuns, agudas e potencialmente ameaçadoras à vida, como exemplificado no caso apresentado em que a paciente evoluiu em pouco tempo com quadro de choque tóxico e necessidade de internação na UTI pediátrica. Revelam uma reação de hipersensibilidade e podem ser decorrentes de medicamentos, infecções e neoplasias (SOUZA; CORREIA; MAGRAMlet al., 2018).

Em meio aos principais fármacos relatados como causadores do quadro estão o alopurinol, alguns antibióticos do grupo das sulfonamidas, anticonvulsivantes, como CBZ, e alguns anti-inflamatórios não esteroidais. No caso da paciente S.B.R, o uso da oxacarbamazepina foi temporalmente associado a rápida evolução do quadro, havendo a necessidade de suporte em unidade de terapia intensiva. A necrose dos queratinócitos, normalmente observada nesses casos, revela-se clinicamente pelo descolamento epidérmico, induzindo a um aspecto de pele escaldada, como visto na figura 4. A erupção, normalmente, tem origem no tronco, com posterior generalização, em geral poupando as áreas palmo plantares. As máculas tornam-se violáceas com descolamento epidérmico, gerando bolhas flácidas, que confluem e se rompem, deixando áreas extensas erodadas. A pele perilesional revela sinal de Nikolsky positivo (HABIF, 2016).

Durante a evolução do quadro, a face, as mãos e os pés são acometidos por erupções hemorrágicas, vesículas, bolhas ou mesmo petequias, com inflamação de alguns ou de todos os orifícios, tais como boca, nariz, conjuntiva, uretra, vagina e ânus. No caso apresentado, a paciente chegou a ter lesões em cavidade oral e em região genital. Tais lesões revelam-se espalhadas por todo o corpo, disseminando-se rapidamente em poucas horas. A vaginite pode ser erosiva e grave, o que não foi observado no caso de S.B.R. Não é incomum desenvolver pneumonia (French, 2006). As bolhas em geral, não estabelecem descolamento epidérmico superior a 10% da superfície corpórea (LURK, 2010; NAGAO-DIAS; BARROS-NUES; COELHO et al., 2014).

A SSJ e a NET revelam espectros da mesma doença, divergindo-se pelo nível de descolamento epidérmico. O tratamento da SSJ e da NET é baseado em três medidas: remoção da droga ofensora, sobretudo das medicações conhecidamente de elevado risco; medidas de suporte e intervenções ativas. O diagnóstico precoce da entidade, o reconhecimento do agente causal e a remoção imediata do medicamento consistem nas mais relevantes ações, tendo em vista que o avanço do quadro é muitas vezes rápido e fatal (WONG; MALVESTITI; HAFNER., 2016).

No caso em questão, o uso e o aumento repentino da dose CBZ foi a grande chave para fechar o diagnóstico clínico juntamente com os dados da história obtida através de entrevista com os pais e a evolução das lesões dermatológicas. O relato da administração de superdosagem inadvertidamente, fez com que os sintomas inicialmente mimetizassem um quadro corriqueiro de infecção de vias aéreas superiores, retardando o diagnóstico em ambientes de pronto-atendimento onde normalmente as entrevistas clínicas são mais sucintas.

A oxacarbamazepina é um anticonvulsivante aromático amplamente usado no tratamento de crises convulsivas, transtorno bipolar, neuralgia trigeminal e dor crônica, e uma das mais comuns causas de reações de hipersensibilidade a drogas relacionada a essa classe de medicamentos. (OLIVEIRA; SANCHES; SELORES, 2011). Eventualmente, dependendo da suscetibilidade e de outros fatores predisponentes, pode causar severas reações adversas cutâneas como síndrome de hipersensibilidade, SSJ e necrólise epidérmica tóxica (ELLENDER; PETERS; ALBRITTON et al., 2014; MOCKENHAUPT, 2014).

A CBZ está relacionada à síndrome de Stevens-Johnson/NET em portadores do gene B\*1502 do antígeno leucocitário humano (HLA). O gene HLA B\*1502 é o mais comumente identificado em populações asiáticas (indianos, chineses de etnia han, tailandeses e malaios) e esses indivíduos devem passar por uma triagem genética antes da prescrição da CBZ ou da fenitoína. Recomenda-se o rastreamento do HLA-B\* 1502 em doentes que necessitem de terapêutica com CBZ (KHOO, 2016; KHOR; LIM; TAN, 2014; CHEN, LIEW; KWAN, 2014).

A SJS produzida por CBZ diz respeito a uma reação idiossincrática; porém, evidências atuais pressupõem que a predisposição genética do HLA, a estrutura da droga, os atributos metabólicos do

paciente e os clonotipos de células T necessitam ser alinhados para que a SSJ aconteça (DODIUK-GAD et al., 2015; FRICKE-GALINDO, LLERENA, 2018).

De uma forma geral, os precipitantes frequentes da SJS abrangem anticonvulsivantes, antibióticos (ressalta-se as sulfonamidas), alopurinol e drogas antiinflamatórias não esteroidais. O pilar da gestão é conter o agente agressor e cuidados de suporte. Intervenções ativas, envolvendo corticosteróides sistêmicos, imunoglobulina intravenosa e ciclosporina foram avaliadas em pacientes com SSJ-NET, no entanto, a evidência de benefício é inconclusiva (SCHWARTZ; MCDONOUGH; LEE, 2013). No caso em questão, optou-se por usar corticosteróides em doses elevadas e imunoglobulina.

Os alelos achados no caso apresentado o resultado da fenotipagem do HLA mostrou os seguintes alelos: HLA- A\*23:31 / B\*15:51 /DRB\*04:07; Alelos HLA-A\*23:01, 31:01 /B\*15:51 / DRB\*04:07; NMDP:A\*AYCZX; AYCZY / B\*ANFTV; AVFXV / DRB\* AUSET; AUSEZ e equivalente sorológico: A-23:31 / B-72:51 / DR-4:7 e é importante ressaltar que outros alelos podem estar associados a esse tipo de reação, que não o HLA B105, uma vez que a paciente do caso relatado não tinha origem asiática, podendo haver outros alelos que podem nortear as prescrições de medicamentos como a oxacarbamazepina ou mesmo outros que possam estar associados a SSJ ou NET

Ressalta-se ainda, que no caso em questão, a fenotipagem do HLA não condiz com os alelos mais frequentemente descritos na literatura. A paciente está bem, na atualidade e sem alterações, a medicação CZP foi suspensa porque foi ela que agravou a SSJ, e após a troca da medicação, ela não apresentou recaída. Há relatórios aleatórios de SJS com a prescrição de CBZ. Cerca de três pessoas por milhão, por semana, podem padecer de dermatoses potencialmente fatais síndromes com a utilização de CBZ (MANJUNATH, 2018). É possível que pacientes possam desenvolver lesões eritematosas com prurido e erupções cutâneas maculares 7 dias após o consumo de CBZ 100 mg. Trata-se de um tipo atrasado de reação de hipersensibilidade que pode se desenvolver com resposta mais tardia, ressaltando a importância de uma história clínica que sempre leve em consideração o uso de medicamentos previamente ao início do quadro clínico. Um estudo de caso-controle demonstrou que o uso de curto prazo da CBZ eleva o risco de SJS por um período inferior a 8 semanas (MANJUNATH, 2018).

O tratamento feito na nossa paciente na UTI foi tratamento de suporte e suspensão a CZB, conforme figura 5. Nessa situação, o fármaco agressor deve ser removido, segundo Rzany; Correia; Kelly et al., (1999) e Sanmarkan; Sori; Thappa et al., (2011), o tempo entre a 1ª administração e o desenvolvimento SJS / NET é de 1 a 4 semanas na grande parcela dos casos, de acordo com O uso precoce da terapia de dexametasona a curto prazo revela-se favorável. Terapia com dexametasona a curto prazo (1,5 mg / kg / dia) em três dias consecutivos consiste em um estágio inicial de a reação pode promover benefícios ao paciente. Uma sistemática recente revisão em crianças revelou o resultado benéfico de esteróides, segundo Sew e Yong (2011). Em seus achados, a terapia com dexametasona IV para ser efetivo (MANJUNATH, 2018).

Não foi identificado até o presente momento nenhum estudo de associação e alelos encontrados no Brasil e a SSJ /NET com os nossos alelos encontrados. A raça da criança do nosso estudo é parda.

Mais pesquisas são imprescindíveis em populações africanas para descrever os alelos de risco farmacogenômico e então provisionar testes farmacogenéticos pré-prescritos, como acontece com pessoas de ascendência asiática. Os médicos devem estar conscientes das reações adversas cutâneas decorrentes de medicamentos psicotrópicos, especialmente com estabilizadores do humor do DAE.

a) Nos achados de Jaruthamsophon; Tipmanee; Sangienchoev et al., (2017), todas as estruturas simuladas foram alinhadas quanto à estrutura cristalina HLA-B\*15:01 para observar os resultados em função das alterações de aminoácidos na conformação da proteína. As conformações protéicas na área apresentadora de antígeno são semelhantes à estrutura cristalina HLA-B\*15:01 (fitas verdes), exceto que uma lacuna maior foi identificada em HLA-B\*15:21 (fitas roxas com seta sinalizadas), conforme figura 6, (JARUTHAMSOPHON; TIPMANEE; SANGIENCHOEV et al., 2017).

b) Não obstante a conformação da proteína, a seletividade da ligação CBZ à família HLA-B75 foi analisada utilizando a abordagem de *docking* molecular. Nesse achado, foram ilustrados os possíveis locais de ligação a CBZ na proteína HLA-B75 com fundamento na energia de ligação. Os locais com uma

energia de ligação mais reduzida (número mais negativo) sinalizam uma possibilidade superior e uma preferência de ligação mais viável. A estrutura do complexo de moléculas CBZ-HLA-B com base na abordagem de ancoragem molecular ainda é ilustrada para reconhecer os possíveis locais de ligação a CBZ nas Figuras 6 e 7 (JARUTHAMSOPHON; TIPMANEE; SANGIENCHOEV et al., 2017).

HLA-B\*15:01 funciona por meio da ligação da proteína receptora das células T utilizando a área de apresentação do antígeno. As fitas verdes representam a estrutura da proteína HLA-B \* 15: 01.

c) As duas setas sinalizam para o sulco de ligação da molécula HLA-B\*15: 01, ainda delimitada como uma área apresentadora de antígeno. Um possível sítio de ligação foi estabelecido por uma conformação de CBZ ancorada (vermelho) com a menor energia de ligação. Em HLA-B\*15:01, a CBZ possivelmente liga a proteína, contudo, as interações de ligação são geradas pelo aminoácido excluindo da área apresentadora de antígeno. Em outras palavras, a CBZ poderia se ligar ao HLA-B\*15:01, mas não poderia incorporar-se na área de apresentação do antígeno (JARUTHAMSOPHON; TIPMANEE; SANGIENCHOEV et al., 2017).

As fitas verdes ilustram a estrutura da proteína HLA-B75, com as duas setas indicando o sulco de ligação da CBZ (vermelho), ainda delimitado como uma área apresentadora de antígeno. Em (a) HLA-B\*15:02, (b) B\*15:08 e (d) B\*15:21, a CBZ liga-se possivelmente à proteína usando interações da área de apresentação do antígeno. Em (c) HLA-B\*15:11, a melhor conformação (1) está situada fora da área de apresentação do antígeno, entretanto, a segunda melhor conformação (2) está situada na área de apresentação do antígeno.

Ressalta-se que os alelos do HLA, da paciente em questão não está figurando entre os mais frequentes da literatura, porém, ela não é descendente de asiáticos e nem de africanos. É da raça parda. Não foi identificado até o presente momento nenhum estudo de associação e alelos encontrados no Brasil e a SSJ /NET com os nossos alelos encontrados.

## CONCLUSÃO

Cuidados ao paciente devem ser tomados ao longo da prescrição da droga, tendo em vista que a CBZ é bem relatada na literatura promovendo SJS. Mais estudos acerca da frequência de alelos associados a presença de SJS precisam ser documentados para que a equipe de saúde fique atenta às orientações dos pacientes acerca de possíveis reações. Quanto mais cedo for o diagnóstico, maior será o sucesso do tratamento, minimizando a possibilidade de infecções secundárias e complicações subsequentes. A consulta a um profissional que entenda de farmacovigilância pode auxiliar no fornecimento de informações contínuas acerca da segurança de medicação e uso adequado.

## REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BR). **Resolução - RDC nº 23, de 4 de abril de 2012**. Dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil [Internet]. Diário Oficial da União 09 abr 2012 ;Seção 1. Disponível em:  
[http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/578fd4004aeed11fba82bfa337abae9d/Resolucao\\_RDC\\_n\\_23\\_de\\_04\\_de\\_abril\\_de\\_2012.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/578fd4004aeed11fba82bfa337abae9d/Resolucao_RDC_n_23_de_04_de_abril_de_2012.pdf?MOD=AJPERES). Acesso em: 20 dez 2018
- ALFIREVIC, Z.; KEENEY, E., DOWSWELL, T. et al Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. **BMJ**. 2015 Feb 5;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656228>>. Acesso em 20 dez 2018.
- ÁLVAREZ, L.M.P., SALCEDO, M.A.S., PACHECO, D,L,S. Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de 1 caso. **Rev Cuba Pediatr**. 2011;73(4):240-4. Disponível em:<[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312001000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312001000400008)>. Acesso em: 20 dez 2018

- BULISANI, A.C.P., SANCHES, GD,, GUIMARÃES, H.P. et al. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON e NET em Medicina Intensiva. **RevBras Ter Intensiva**,2006 ;18(3):292-7. Disponível em: Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0103-507x2006000300012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0103-507x2006000300012&script=sci_arttext)>. Acesso em: 20 dez 2018
- CABRAL, L., DIOGO, C., RIOBOM, F. et al. Net (Síndrome de Lyell): uma patologia para as Unidades de Queimados. **Acta MedPort**, 2004 ;17:129-40. Disponível em: <<http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/226/1/NECR%C3%93LISE%20EPID%C3%89RMICA%20T%C3%93XICA%20%20129-140.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018
- CHEN, Z., LIEW, D, KWAN, P. Effects of a HLA-B\*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. **Neurology**2014;83:2077–84. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355835>>. Acesso em: 28 dez 2018.
- D'ÁVILA, R., FIGUEIREDO, E.G., TEIXEIRA, M.J.A. Síndrome de Stevens-Johnson em pacientes Neurocirúrgicos. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia , v. **ArqBrasNeurocir** 31(4): 231-6, 2012. Disponível em: <[http://www.sbn.com.br/files/downloads/publicacoes/arquivos-brasileiros-de-neurocirurgia/arqbrneuro31\\_4.pdf](http://www.sbn.com.br/files/downloads/publicacoes/arquivos-brasileiros-de-neurocirurgia/arqbrneuro31_4.pdf)>. Acesso em: 20 dez 2018.
- DODIUK-GAD, R.P., CHUNG, W.H., VALEYRIE-ALLANORE, L., et al. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. **Am J ClinDermatol**. 2015;16(6):475–493. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26481651>>. Acesso em: 28 dez 2018.
- ELLENDER, R.P., PETERS, C.W., ALBRITTON, H.L., et al. Clinical considerations for epidermal necrolysis. **Ochsner J**. 2014; 14(3):413-7. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249808>>. Acesso em: 20 dez 2018
- EMERICK, M.F.B., RODRIGUES, M.M.T., PEDROSA, D.M.A.S., et al. Síndrome De Stevens-Johnson e NET em um hospital do Distrito Federal. **RevBrasEnferm**. 2014 nov-dez;67(6):898-904. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/reben/v67n6/0034-7167-reben-67-06-0898.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018
- FRANCA, M.D., LIMA, J.P.G., FREITAS, D, et al. Estudo dos achados oculares na Síndrome de Stevens- -Johnson em pacientes de centro de referência de atendimento terciário. **ArqBras Oftalmol**.2009;72(3):370-4. Disponível em:<<[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0103-507x2006000300012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0103-507x2006000300012&script=sci_arttext)>. Acesso em: 20 dez 2018
- FRENCH, L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. **Allergol Int**.2006;55(1):9-16. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075281>>. Acesso em: 20 dez 2018
- FRICKE-GALINDO, I., LLERENA, A., JUNG-COOK, H., et al. Carbamazepine adverse drug reactions. **Expert Rev ClinPharmacol**. 2018;11(7):705–718. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898616>>. Acesso em: 28 dez 2018.
- GUR, S.; AGNIHOTRI, R. Phenobarbital induced Stevens-Johnson syndrome in a child. **Indian J Pharmacol**.2012;44(4):531-2. Disponível em:<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672014000600898](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672014000600898)>. Acesso em: 20 dez 2018
- HABIF, T.P. Vesicular and bullous diseases. In: Habif TP, ed. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 16.
- JARUTHAMSOPHON, TIPMANEE, V; SANGIEMCHOEY, A. et al.HLA-B\*15:21 and carbamazepine-induced **Stevens-Johnson syndrome**: pooled-data and *in silico* analysis 30 March 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep45553>>. Acesso em: 20 dez 2018.
- KHOO, F.R.A., ZENAS, Z.N, YIU, J. Carbamazepine induced Stevens-Johnson syndrome **BMJ Case Rep** 2016. Disponível em: <[https://pdfs.semanticscholar.org/21af/d8ed5f24a04c7493c582db0aa6ddf4b0c1fe.pdf?\\_ga=2.8879669.1030179882.1546461474-1208542890.1546461474](https://pdfs.semanticscholar.org/21af/d8ed5f24a04c7493c582db0aa6ddf4b0c1fe.pdf?_ga=2.8879669.1030179882.1546461474-1208542890.1546461474)>. Acesso em: 28 dez 2018.

- KHOR, A.H., LIM, K.S., TAN, C.T., et al. **HLA-B\*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis.** *Epilepsia* 2014;55:e120–4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266342>>. Acesso em: 28 dez 2018.
- LEE, H.Y.; CHUNG, W.H. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13(4):330-6. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799330>>. Acesso em: 20 dez 2018
- LIMA, P.F., CAVASSINI, A.C.M., SILVA, F.A.T. et al. Queixas técnicas e eventos adversos a medicamentos notificados em um hospital sentinela do interior de São Paulo, 2009-2010. *Epidemiol Serv Saúde.* 2013;22(4):679-86. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v22n4/v22n4a14.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018
- LURK, L.K., OLIVEIRA, A.F., GRAGNANI, A. Evidências no tratamento de queimaduras. *Rev Bras Queimaduras,* 2010;9(3):95-9. Disponível em: <<http://www.rbqueimaduras.com.br/content/imagebank/pdf/v11n1.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018
- MANJUNATH, K. Síndrome de Steven Johnson Induzida por Carbamazepina 166 *Indian Journal of Pharmacy Practice,* volume 11, ed. 3, jul-set de 2018 algoritmo, Disponível em: <<http://www.ijopp.org/sites/default/files/InJPharPract-11-3-164.pdf>>. Acesso em: 28 dez 2018.
- MOCKENHAUPT, M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg,* 2014; 33(1):10-6. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037254>>. Acesso em: 20 dez 2018
- MOTA, D.M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Epidemiol,* 2011;14(4):565-79. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2011000400004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2011000400004&script=sci_arttext)>. Acesso em: 20 dez 2018
- NAGAO-DIAS, A.T., BARROS-NUNES, P., COELHO, H.L.L. et al. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr,* 2014;80(4):259-66. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n4/v80n4a04.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018
- OLIVEIRA, A., SANCHES, M., SELORES, M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis]. *Acta Med Port.* 2011; 24 Suppl 4:995-1002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863510>>. Acesso em: 20 dez 2018.
- OLIVEIRA, J.R., XAVIER, R.M.F., SANTOS JUNIOR, A.F. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. *Epidemiol Serv Saúde.* 2013;22(4):671-8. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v22n4/v22n4a13.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília (DF): **Organização Pan-Americana da Saúde;** 2005. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>>. Acesso em: 20 dez 2018
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **The conceptual framework for the International Classification for Patient Safety.** Geneva: World Health Organization [Internet]. 2009 [cited 2018 July 13]. Disponível em: <[http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps\\_chapter3.pdf](http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_chapter3.pdf)>. Acesso em: 20 dez 2018
- PATEL, T.K., THAKKAR, S.H., SHARMA, D.C. Cutaneous adverse drug reactions in Indian population: A systematic review. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(Suppl 2):S76–S86. [PMC free article] [PubMed]
- RIBEIRO, A.G.A.; RIBEIRO, M.C.; BENITO, L.A.O. **Síndrome de Stevens-Johnson em adultos: Revisão Sistemática.** Disponível em: <<https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/viewFile/3861/3623>>. Acesso em: 20 dez 2018.

- RODRIGUES, M.A., SANTOS FILHO, F.S., ROCHA JÚNIOR, O.L. et al. Reação de Hipersensibilidade à CARBAMAZEPINA Associada a Quadro Clínico Severo: Relato de Caso. **Revista Científica da FMC** - Vol. 11, nº1, Set. 2016. Disponível em: <. >. Acesso em: 20 dez 2018
- RZANY, B., CORREIA, O., KELLY, J.P., et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case-control study. Study Group of the International **Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions**. *Lancet*. 1999;353(9171):21904.
- SANMARKAN, A.D., SORI, T., THAPPA.D.M. et al. Retrospective analysis of stevensjohnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. **Indian J Dermatol**. 2011;56(1):259.
- SCHWARTZ, R.A., MCDONOUGH, P.H., LEE, B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. **J Am Acad Dermatol**. 2013; 69(2):173.e1-13. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23866878>>. Acesso em: 20 dez 2018.
- SEW, K.T., YONG, K.T. Profile and Pattern of Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a General Hospital in Singapore: Treatment Outcomes. **Acta Derm Venereol**. 2011;91(1):62-6.
- SOUZA, M. C. A.; CORREIA, A.P.S.; MAGRANI, Gefson et al. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica: Relato de Caso. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 9, n. 1 (2018). <http://www.actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/251>>. Acesso em 20 dez 2018.
- TANGAMORN SUK SAN, W., CHAIYAKUNAPRUK, N., SOMKRUA, R. et al. Relationship between the HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Dermatol**. 2013 Sep;149(9):1025-32. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.4114. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884208>>. Acesso em: 20 dez 2018
- TOMASINI, C., DERLINO, F., QUAGLINO, P., et al., From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? **G Ital Dermatol Venereol**. 2014; 149(2):243-61. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819646>>. Acesso em: 20 dez 2018
- WONG, A., MALVESTITI, A.A.; HAFNER, M.F.S. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras**, 2016, vol.62, n.5, pp.468-473. ISSN 0104-4230. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302016000500468](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000500468)>. Acesso em: 20 dez 2018.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) consistem em doenças mucocutâneas pouco comuns, agudas e potencialmente ameaçadoras à vida. Revelam uma reação de hipersensibilidade e podem ser decorrentes de medicamentos, infecções e neoplasias. **Objetivo:** O objetivo desse estudo é relatar um caso clínico de uma criança, que desenvolveu a SSJ por CBZ e realizar uma revisão da literatura. **Relato do caso:** Escolar, S.B.R, feminino, 9 anos de idade, procedente de Manaus atendida no Pronto atendimento do Hospital Samel (Manaus, Amazonas), com história de 3 dias de odinofagia já em uso de Azitromicina. Os achados de exame físico na UTI evidenciaram paciente gravíssima, anasarcada, desenvolvendo quadro de choque séptico, com conteúdo borráceo pela sonda nasogástrica, acianótica, icterica (2+/4+), afebril, hipotensa, desidratada, normocorada e sedada. **Conclusões:** Os alelos do HLA da paciente, em questão não está figurando entre os mais frequentes da literatura, porém, ela não é descendente de asiáticos. Cuidados ao paciente devem ser tomados ao longo da prescrição da droga, tendo em vista que a CBZ é bem relatada na literatura promovendo SJS. Mais estudos acerca da frequência de alelos associados a presença de SJS precisam ser documentados para que a equipe de saúde fique atenta às orientações dos pacientes acerca de possíveis reações.

**Palavras-chave:** Reação Adversa a Medicamento, Carbamazepina, Síndrome de Stevens – Johnson, HLA