

Síndrome Stevens-Johnson - Uso de Fenitoina

Felipe Alves Nunes dos Santos*¹ & José Luís da Rocha Santos**²

¹Graduando do curso de Farmácia do Centro Universitário Campo Limpo Paulista (Unifaccamp)

²Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Campo Limpo Paulista (Unifaccamp)

*E-mail: feans0105@gmail.com

*Rua Guatemala, 167 - Jardim América, Campo Limpo Paulista – São Paulo.

*E-mail: jose.rocha@faccamp.br

RESUMO.

A Síndrome Stevens-Johnson (SSJ), é uma doença potencialmente fatal provocando erupção cutânea, descamação da pele e bolhas nas membranas mucosas, que pode ser desencadeada ao uso de certos medicamentos, incluindo a fenitoína, essa síndrome é caracterizada por uma reação grave, mais comumente desencadeada após 4 a 28 dias de uso de medicações, em 30% à 50% dos casos. A fenitoína é um fármaco utilizado no tratamento de convulsões e outras condições neurológicas, sintetizada desde 1937, é um dos anticonvulsivante mais utilizados no mundo e faz parte do grupo das hidantoínas. O estudo teve como objetivo analisar o uso da fenitoína e a Síndrome Stevens-Johnson, realizando uma pesquisa descritiva por meio de uma abordagem qualitativa, em que foram utilizados artigos, livros e revistas. Os pacientes que estão tomando fenitoína devem estar cientes dos sintomas da síndrome e informar imediatamente seu médico se os sintomas aparecerem. Os médicos devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de prescrever a fenitoína, especialmente para pacientes com histórico de reação a medicamentos. Em geral, a fenitoína pode ser uma opção de tratamento eficaz, mas é importante estar ciente dos riscos associados e monitorar cuidadosamente os pacientes em uso deste medicamento, O tratamento inicial é feito com a retirada das medicações, que possivelmente estão causando a síndrome, e por medidas de suporte. O farmacêutico identifica as possíveis causas que impactam no tratamento do paciente, como por exemplo: contraindicações, superdose e alertando das reações adversas que a fenitoína pode causar. Concluiu-se que a Síndrome de Stevens-Johnson é uma condição grave que pode levar à morte e que requer atenção imediata em pacientes com hipersensibilidade a fenitoína.

Palavras-chave: Síndrome Stevens-Johnson; Fenitoína.

ABSTRACT.

Stevens-Johnson Syndrome (SJS), is a potentially fatal condition causing a rash, peeling skin and blisters on the mucous membranes, which can be triggered by the use of certain medications, including phenytoin. This syndrome is characterized by a severe reaction, most commonly triggered after 4 to 28 days of medication use, in 30% to 50% of cases. Phenytoin is a drug used in the treatment of seizures and other neurological conditions, synthesized since 1937, it is one of the most used anticonvulsants in the world and is part of the hydantoin group. The study aimed to analyze the use of phenytoin and Stevens-Johnson Syndrome, conducting descriptive research through a qualitative approach, in which articles, books and magazines were used. Patients who are taking phenytoin should be aware of the symptoms of the syndrome and immediately inform their doctor if symptoms appear. Physicians must carefully consider the risks and benefits before prescribing phenytoin, especially for patients with a history of drug reactions. In general, phenytoin can be an effective treatment option, but it is important to be aware of the associated risks and carefully monitor patients using this drug. by supportive measures. The pharmacist identifies the possible causes that impact the patient's treatment, such as: contraindications, overdose and warning of the adverse reactions that phenytoin can cause. It was concluded that Stevens-Johnson Syndrome is a serious condition that can lead to death and that requires immediate attention in patients with hypersensitivity to phenytoin.

Keywords: Syndrome Stevens-Johnson; Phenytoin.

1 - INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma doença potencialmente fatal, pode ocorrer como resultado ao uso de certos medicamentos, incluindo a fenitoína, que causa apenas pequenas áreas de descamação da pele (afetando menos de 10% do corpo) é uma reação mucocutânea aguda caracterizada por necrose e descolamento extenso da epiderme. Tem como variante a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) que difere na extensão da superfície corporal acometida (afetando mais de 30% do corpo). Os sintomas iniciais incluem febre, dor de cabeça, dor nas articulações e uma erupção cutânea. A erupção pode começar como manchas vermelhas que se espalham e eventualmente se tornam bolhas. A pele afetada pode se soltar em grandes áreas, deixando a pessoa vulnerável a infecções graves (BULISANI, 2006).

A SSJ é caracterizada por uma reação idiossincrática grave, mais comumente desencadeada após 4 a 28 dias de uso de medicações, em 30% - 50% dos casos (D'AVILA, R et al, 2012).

A fenitoína é um medicamento anticonvulsivante que é usado para tratar a epilepsia e outras condições neurológicas. Embora seja eficaz em muitos casos, esse fármaco pode ter efeitos colaterais graves, incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (VIEIRA, 2021).

A ocorrência da SSJ como uma reação adversa a fenitoína é classificada de alto risco ao paciente, o uso da droga pode causar uma resposta imunológica anormal, que leva ao desenvolvimento da síndrome (WONG et al, 2016).

A incidência da SSJ é estimada em aproximadamente um a seis casos por milhão de pessoas-ano, aumentando após a quarta década. A fenitoína é o antiepiléptico mais

comumente prescrito em adultos. Também está entre as drogas que causam a maior taxa de reações adversas cutâneas (BULISANI, 2006).

A síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas pode afetar o coração e resultar em miocardite. O envolvimento difuso do miocárdio causa hipotensão e eventos tromboembólicos. A ressonância magnética cardíaca e a medição de biomarcadores cardíacos ajudam a identificar pacientes com envolvimento cardíaco (ALBUQUERQUE et al, 2011).

O risco para desenvolver SSJ com a administração simples de fenitoína é mais comum no início do tratamento (D'AVILA, R et al, 2012). Alguns sinais prodrômicos podem ocorrer aproximadamente uma semana antes do surgimento das lesões, como por exemplo febre, mal-estar, cefaleia, tosse e dor de garganta (ARRUDA et al, 2014).

As manifestações típicas são lesões mucocutâneas com padrão eritematoso ou purpúrico, geralmente formando placas ou máculas em formato de alvo que confluem em tronco e face. Atingem seu pico máximo em 4 dias e são precedidas por mal-estar e febre normalmente (D'AVILA, R et al, 2012).

O tratamento geralmente envolve a interrupção do medicamento suspeito, cuidados médicos de suporte e tratamento especializado para proteger os olhos e promover a cicatrização da pele afetada (BULISANI et al 2006).

Conhecer seu manejo e cuidados adequados deve fazer parte da rotina das unidades de terapia intensiva, pois SSJ/NET distinguem emergências dermatológicas isoladas e frequentes daquelas associadas a outras doenças.

A comunicação do farmacêutico com o paciente sobre o uso correto do medicamento e do tratamento é extremamente importante porque facilita a identificação de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) e promove a adesão ao tratamento (BARRIS et al, 2003).

O farmacêutico desempenha um papel importante na prevenção e no tratamento da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Eles podem ajudar a identificar medicamentos que podem ser potencialmente causadores da reação, bem como monitorar os pacientes que estão em risco de desenvolver a condição (VIEIRA, et al. 2021).

Este estudo tem por objetivo analisar o uso da fenitoína e a Síndrome Stevens-Johnson (SSJ).

2 – METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma pesquisa descritiva realizada por meio de um levantamento bibliográfico com abordagem qualitativa, em que foram utilizados livros e revistas, publicados entre os anos de 2003 a 2021, obtidos a partir do acervo bibliográfico da presente instituição e artigos encontrados nas bases de dados Bireme, Medline, Lilacs. Foram selecionados dez artigos sendo todos publicados em periódicos nacionais, compreendidos entre os anos de 2006 a 2023. Os artigos foram encontrados utilizando os seguintes descritores: Síndrome Stevens-Johnson; Fenitoína.

3 - RESULTADOS

3.1 - Etiologia da doença

SSJ é uma doença causada por hipersensibilidade a imunocomplexos e pode ser desencadeada por distintos fármacos, infecções virais e neoplasia. Em metade dos casos

nenhuma etiologia é encontrada, as drogas mais comuns são as sulfonamidas e penicilinas (26%) e o agente infeccioso mais relacionado é o herpes simples vírus (19,7%) (BACHOT, N et al, 2002).

Os efeitos adversos de medicamentos como anti-inflamatórios não esteróides e carbamazepina geralmente se manifestam nas primeiras oito semanas de uso. Esses medicamentos também apresentam maior risco quando administrados em doses mais altas e com introdução rápida. A SSJ e NET apresentam os sintomas que não são claramente atribuídos a uma droga em 20% a 25% dos casos. As etiologias virais são bem prevalentes e podem ser causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovírus, vírus do herpes e hepatite A. Além disso pode incluir o HIV, lúpus sistêmico eritematoso, radioterapia, doença vascular do colágeno, luz UV, e genética e doença imunológica subjacente (LEVI, N et al, 2009).

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são clinicamente semelhantes, exceto por sua distribuição. Por uma definição comumente aceita, as alterações afetam menos de 10% da área de superfície corporal na SSJ e mais de 30% da área de superfície corporal na NET; envolvimento de 10 a 30% da superfície corporal é considerado sobreposição SSJ/NET (VIEIRA, 2021).

Os distúrbios afetam entre 1 e 5 milhões de indivíduos. A incidência, a gravidade ou ambos os distúrbios podem ser maiores em receptores de transplante de medula óssea, em pacientes infectados pelo HIV por *Pneumocystis jirovecii*, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e em pacientes com outras doenças reumatológicas crônicas (VIEIRA, 2021).

Os achados sugerem que a granulicina liberada pelas células T citotóxicas e pelas células assassinas naturais pode desempenhar um papel na morte dos

queratinócitos; a concentração de granulísina no fluido da bolha está correlacionada com a gravidade da doença. A interleucina-15 também está aumentada em pacientes com SSJ/NET e aumenta a produção de granulísina. Outra teoria é que as interações entre o Fas (um receptor de superfície celular que induz a apoptose) e seu ligante, particularmente uma forma solúvel do ligante Fas liberado de células mononucleares, levam à morte celular e à formação de bolhas. Foi sugerida uma predisposição genética para SSJ/NET.

Em casos graves de Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), grandes lâminas de epitélio deslizam para fora de todo o corpo em pontos de pressão (sinal de Nikolsky), expondo pele chorosa, dolorosa e eritematosa. Crostas e erosões orais dolorosas, ceratoconjuntivite e problemas genitais (por exemplo, uretrite, fimose, sinéquias vaginais) acompanham a descamação da pele em até 90% dos casos. O epitélio brônquico também pode se desprender, causando tosse, dispneia, pneumonia, edema pulmonar e hipoxemia. Glomerulonefrite e hepatite podem se desenvolver (VIEIRA, 2021).

O diagnóstico geralmente é óbvio pelo aparecimento de lesões e rápida progressão dos sintomas. O exame histológico da pele descamada mostra epitélio necrótico, uma característica distintiva. O diagnóstico diferencial na Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica precoce (NET) inclui eritema multiforme, exantemas virais e outras erupções cutâneas medicamentosas; a SSJ/NET geralmente pode ser diferenciada clinicamente à medida que o distúrbio evolui e é caracterizada por dor significativa e descamação da pele (JULIA B, 2022). Nos estágios posteriores da NET, o diagnóstico diferencial inclui o seguinte:

Síndrome do choque tóxico (geralmente tem envolvimento de múltiplos órgãos mais proeminentes e diferentes manifestações cutâneas, como erupção macular nas palmas das mãos e plantas dos pés que evolui para descamação em cerca de duas semanas) (LARRY et al, 2021).

Eritrodermia esfoliativa (geralmente poupa as membranas mucosas e não é tão dolorosa) (THOMAS M, 2023).

Pênfigo paraneoplásico (às vezes com diferentes achados mucocutâneos ou em pacientes com evidência de câncer) (DANIEL M, 2022).

Em crianças, a NET é menos comum e deve ser diferenciada da síndrome da pele escaldada estafilocócica. As características da síndrome da pele escaldada estafilocócica geralmente incluem preservação das membranas mucosas, ausência de fatores de risco para NET (por exemplo, histórico de uso de drogas) e suspeita clínica de infecção estafilocócica (VIEIRA, 2021).

Além disso, a SSJ também pode ser desencadeada por infecções virais, como o vírus do herpes simples e o vírus Epstein-Barr. Certos medicamentos também podem desencadear a SSJ, sendo os mais comuns os antibióticos, os anticonvulsivantes e os anti-inflamatórios não esteroides. Outros fatores ambientais, como a exposição a produtos químicos, também podem desencadear a SSJ em casos raros (VIEIRA, 2021).

3.2 - Fatores de risco da doença

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma doença grave, que afeta a pele e as membranas mucosas. Alguns dos principais fatores de risco para a SSJ incluem:

Uso de medicamentos: A SSJ é frequentemente causada pelo uso de certos medicamentos, como antibióticos, anticonvulsivantes, analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (OLIVEIRA A et al., 2011).

Infecções: Infecções virais, como herpes, pneumonia, influenza e HIV, podem aumentar o risco de SSJ (FALCÃO, 2008).

Idade: A SSJ é mais comum em crianças e adultos jovens (LERCH M et al., 2017).

Doenças autoimunes: Pessoas com doenças autoimunes, como lúpus e artrite reumatoide, têm um risco aumentado de desenvolver SSJ (LEVI et al., 2009).

Histórico familiar: A SSJ pode ocorrer em famílias e pode ter um componente genético (HARR et al., 2010).

Alergias: Pessoas com alergias a medicamentos, alimentos ou outras substâncias têm um risco aumentado de desenvolver SSJ (SCHNEIDER JÁ et al., 2017).

Sexo: A SSJ é mais comum em mulheres do que em homens (VIEIRA, 2021).

Fenitoína: A fenitoína pode causar a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) através de uma reação alérgica do sistema imunológico do paciente ao medicamento. A fenitoína pode ativar uma resposta imunológica no corpo que leva a uma inflamação grave da pele e das mucosas, resultando na Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (D'AVILA, R et al., 2012).

3.3 – Fenitoína e Síndrome Stevens - Johnson

A fenitoína é um fármaco anticonvulsivante sintetizada desde 1937 e amplamente utilizada em nosso meio para o controle e/ou prevenção de crises convulsivas em adultos. A fenitoína é um dos anticonvulsivantes mais utilizados no mundo e faz parte do grupo das hidantoínas, possuindo como mecanismo de ação a

estabilização dos neurônios corticais, prevenindo a hiperexcitabilidade e consequentemente os disparos elétricos, além disso, participa da remoção intracelular dos íons de sódio durante o período refratário do potencial de ação (BULLOCK, 2014).

Apesar da fenitoína ser um fármaco efetivo, de baixo custo e popular, sendo um medicamento de fácil acesso para toda a população brasileira, ela também é conhecida pela sua extensa lista de efeitos adversos (GUERREIRO, 2009). Como demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1 – Principais efeitos adversos da fenitoína

Tempo/ Frequência/ Severidade	Efeitos adversos
Início do tratamento	Letargia, fadiga, incoordenação, visão turva, alta disfunção cortical, dor de cabeça e sonolência.
Tratamento crônico	Hiperplasia gengival, síndrome cerebelar, alterações na cognição, espessamento de pele, deficiência de folato e perda de peso.
Comuns	Ataxia, nistagmo, mudança comportamental, incoordenação, sedação e comprometimento cognitivo.
Graves	Síndrome de Stevens-Johnson Discrasias sanguíneas, rash cutâneo, lesões graves na pele e cardiotoxicidade.

Fonte: AGERTT et al. (2005), BARRETO; MASSABKI (2010), GULDIKEN; RÉMI; NOACHTAR (2015), BRASIL (2018), ROGERS; CAVAZOS (2014), SILVADO (2008), YAMPAYON et al. (2017).(18) Acesso em maio de 2023.

No Brasil, a RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) inclui as seguintes formas de apresentação da fenitoína: comprimido de 100 mg, solução injetável de 50 mg/mL de fenitoína sódica e suspensão oral de 20 mg/mL de fenitoína (RENAME, 2022).

A fórmula química da fenitoína é $C_{15}H_{12}N_2O_2$, a molécula de fenitoína é composta por 15 átomos de carbono, 12 átomos de hidrogênio, 2 átomos de nitrogênio e

2 átomos de oxigênio. A estrutura da fenitoína é caracterizada por um anel difenilhidantoína, que é uma estrutura heterocíclica contendo um átomo de nitrogênio. Essa estrutura é importante para a atividade farmacológica da fenitoína como antiepiléptico (VIEIRA, 2021).

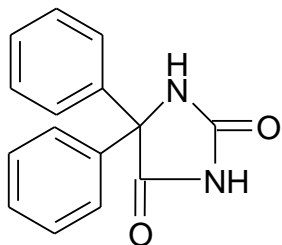


Figura 1. Fórmula Fenitoína (Phenytoin structure/2005), acesso em maio de 2023.

O risco de usuários novos para cada 10.000 pessoas de desenvolver SSJ/NET é de aproximadamente 8,3 para a fenitoína, 1,4 para carbamazepina, 2,5 para lamotrigina, 8,1 para fenobarbital e 0,4 para ácido valpróico. O risco relativo para desenvolver SSJ/NET com fenitoína é de 9,6 (IC 95%, 2,0-46,6), sendo que o risco para desenvolver SSJ com a administração simples de fenitoína é mais comum no início do tratamento (D'AVILA, R et al 2012).

Alguns sinais prodrômicos podem ocorrer aproximadamente uma semana antes do surgimento das lesões, como por exemplo febre, mal-estar, cefaleia, tosse e dor de garganta (ARRUDA et al 2014).

A manifestação típica são lesões mucocutâneas com padrão eritematoso ou purpúrico, geralmente formando placas ou máculas em formato de alvo que confluem em tronco e face. Atingem seu pico máximo em quatro dias e são precedidas por mal-estar e febre normalmente (ARRUDA et al 2014).

Embora a causa exata da doença SSJ/NET seja desconhecida, estudos têm mostrado que o metabolismo alterado de fármaco, em alguns pacientes, resulta em uma resposta mediada por células T para antígenos de fármacos em seus queratinócitos. A granulinsina é liberada pelas células T citotóxicas, e essas células, juntamente com as células assassinas naturais, podem contribuir para a morte de vermes parasitas, provocando lesões epidérmicas. Outra teoria é de que a interação do receptor celular de superfície que induz apoptose (Fas) e seus ligantes, levam a morte celular provocando a formação de bolhas. Também existem estudos que sugerem que a predisposição genética pode estar envolvida (ROUJEAL 1994).

A histopatologia de lesões SSJ/NET mostram que a apoptose dos queratinócitos seguida de necrose é a base da patogenia e do deslocamento epidérmico observado nos achados nessa afecção. Estes compreendem as reações de hipersensibilidade a drogas específicas em que os linfócitos T citotóxicos (CTL) desempenham um papel na fase inicial de doença, o fluido da bolha contém principalmente CD 8. Dessa forma, sugere a ocorrência de histocompatibilidade (MHC). Ou seja, a apresentação restrita de drogas de classe I leva à expansão clonal de CD8 + CTLs, e o subsequente reação imune (ZUO et al, 2019).

3.4 – Sintomas

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) apresenta sintomas que incluem:

Erupção cutânea: Uma erupção cutânea vermelha e dolorosa, geralmente começando no rosto e no tronco, e que pode se espalhar para outras partes do corpo.

Feridas na boca, olhos e órgãos genitais: A SSJ pode causar feridas dolorosas nas membranas mucosas da boca, dos olhos e dos órgãos genitais.

Febre: Muitas pessoas com SSJ apresentam febre, que pode ser alta.

Fadiga: A SSJ pode causar fadiga e fraqueza.

Dor: A SSJ pode causar dor intensa nas áreas afetadas.

Bolhas: A SSJ pode causar bolhas na pele, que podem ser dolorosas.

Descamação da pele: À medida que a SSJ progride, a pele pode começar a se soltar em grandes áreas, deixando a pele vermelha e crua (VIEIRA, 2021).

3.5 - Tratamento farmacológico

O reconhecimento precoce de reação e a retirada do fármaco é a mais importante ação terapêutica, visto que o atraso pode ser gravemente deletério ao paciente (GARCIA et al, 2000).

Os pacientes com SSJ/NET, devem ser admitidos em hospitais que prestem cuidados intensivos e se possível em unidades de queimados. Os seguintes cuidados devem ser tomados inicialmente, hidratação e reposição eletrolítica; atenção especial deve ser dada às vias aéreas; controle de temperatura; manuseio cuidadoso e astuto; criação de um perímetro de emergência; manutenção de acesso venoso periférico; nutrição oral precoce; anticoagulação; prevenção de úlcera de estresse e administração de medicamentos para controle da dor (ANA et al, 2006).

As sequelas oculares, é importante que o paciente evite coçar os olhos e proteja-os da exposição excessiva ao sol e a ambientes com ar condicionado. Em casos mais graves, pode ser necessária a realização de cirurgias reparadoras ou transplante de córnea. É fundamental seguir todas as orientações médicas para garantir uma recuperação adequada e evitar complicações futuras.

As lesões da pele são tratadas como queimaduras, e os anestésicos tópicos são eficazes para diminuir a dor das lesões orais. As áreas de pele exposta devem ser cobertas com compressas de uma solução física. Identificação e tratamento de doenças relacionadas e infecções secundárias são necessários. Apesar das semelhanças, o tratamento para SSJ e pacientes com queimaduras é diferente, SSJ/NET progride ao longo de vários dias após internação hospitalar, queimaduras ocorrem apenas por um breve período e não se espalham. O nível da necrose cutânea é frequentemente mais profundo e variável no edema. Ao contrário das queimaduras, o edema subcutâneo é uma característica incomum em pacientes com SSJ/NET, possivelmente devido à lesão vascular mais leve. Consequentemente as exigências fluidas da SSJ/NET são habitualmente 2/3 a 3/4 inferiores às queimaduras que cobrem a mesma área. A regeneração da epiderme é rápida nos pacientes com SSJ/NET (GHISLAIN et al, 2002).

A eficácia dos fármacos usados em alguns casos clínicos é de difícil avaliação, as imunoglobulinas, a ciclosporina, a ciclofosfamida, a pentoxifilina e a talidomida, por via venosa, foram avaliadas, ainda sem real comprovação de sucesso (GHISLAIN, 2002).

Embora não haja estudos paralelos, numerosas revisões chegaram a conclusão de que os esteróides não encurtam a duração da doença e podem até ter maiores complicações como infecções. Neste cenário, a maioria de autores hoje não recomenda o uso rotineiro de esteróides sistêmicos no tratamento da SSJ/NET, ainda que alguns centros defendam um pulso precoce de esteróides em pacientes selecionados (GHISLAIN PD, 2002).

O uso de imunoglobulina (IgG) aparece como estratégia promissora, porém nenhum efeito foi observado na progressão do desprendimento ou na velocidade de renovação ou reconstrução da epiderme. Estes resultados, porém, são insuficientes para suportar seu uso rotineiro no tratamento de pacientes com SSJ/NET (BACHOT N et al, 2003).

Alguns estudos defendem o benefício da plasmaférese para o tratamento de SSJ/NET, entretanto em estudo clínico aberto (oito pacientes consecutivos com controles históricos), a "troca do plasma" não alterou significativamente a mortalidade e o tempo de hospitalização (FURUBACKE A et al., 1999).

A ciclofosfamida também foi avaliada em oito pacientes com SSJ e NET tratados somente por ciclofosfamida; todos sobreviveram (GHISLAIN et al, 2002), porém foram relatados alguns casos de SSJ e NET induzidos por ciclofosfamida. A ciclosporina e a talidomida receberam também a atenção enquanto um fármaco útil para um tratamento, entretanto; investigações adicionais são necessárias para avaliar o seu real valor (WOLKENSTEIN et al, 1998).

A N-acetilcisteína (NAC) pode reduzir o valor sérico de algum fármaco e seus metabólitos *in vitro*, bem como a produção de TNF-alfa e de Il- I, porém não há evidência clínica para seu uso. Uma experimentação aleatória mostrou a falta da eficácia da N-acetilcisteína (NAC) para a prevenção de reações de hipersensibilidade ao sulfametoxazol-trimetoprim nos pacientes com HIV (WALMSLEY et al, 1998).

A consulta oftalmológica e os cuidados oculares especializados tais como: monitorar o reflexo da córnea; orientar o paciente a não tocar nos olhos; monitorar a

ocorrência de vermelhidão, exsudato ou úlcera; aplicar gotas lubrificantes conforme apropriado e aplicar compressas úmidas, são obrigatórios para os doentes com envolvimento ocular. Drogas potencialmente causadoras devem ser interrompidas imediatamente (antibióticos, analgésicos, anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não esteróides) . Os pacientes são isolados para minimizar a exposição à infecção e recebem fluidos, eletrólitos, hemoderivados e suplementos nutricionais conforme necessário. Os cuidados com a pele incluem o tratamento imediato de infecções bacterianas secundárias e cuidados diários com feridas para queimaduras graves. Antibióticos sistêmicos profiláticos são controversos e frequentemente evitados (VIEIRA, 2021).

3.5.1 - O tratamento farmacológico da SSJ pode incluir:

Analgésicos: Para aliviar a dor, os médicos podem prescrever analgésicos, como o paracetamol ou a codeína.

Antihistamínicos: Os antihistamínicos, como a difenidramina, podem ajudar a aliviar a coceira e reduzir a vermelhidão da pele. (ROHTE et al, 2000).

Corticosteroides: Os corticosteroides, como a prednisona, podem ser usados para reduzir a inflamação e diminuir a severidade da reação (ROHTE et al, 2000).

Imunoglobulina intravenosa (IVIG): Este tratamento envolve a infusão de anticorpos específicos para ajudar a reduzir a gravidade da reação.

Antibióticos: Os médicos podem prescrever antibióticos para tratar ou prevenir infecções secundárias.

Medicamentos tópicos: Para ajudar a aliviar a dor e acelerar a cicatrização, os médicos podem prescrever pomadas tópicas para a pele ou colírios para os olhos.

Transfusão de plasma: Em casos graves, pode ser necessário fazer uma transfusão de plasma para ajudar a repor as proteínas perdidas pela pele danificada (WOLKENSTEIN P, et al., 2000).

O tratamento da SSJ é complexo e depende da gravidade da reação e do estado de saúde geral do paciente. É importante buscar atendimento médico imediatamente se o indivíduo estiver apresentando sintomas da SSJ (VIEIRA, 2021).

4 - Considerações finais

Em conclusão, a fenitoína é um medicamento amplamente utilizado no tratamento de convulsões e outras condições neurológicas. No entanto, sua associação com a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é um risco conhecido e significativo.

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma condição grave que pode levar à morte e que requer atenção imediata. Os pacientes que estão tomando fenitoína devem estar cientes dos sintomas da síndrome e informar imediatamente seu médico se os sintomas aparecerem.

Além disso, os médicos devem estar cientes desse risco ao prescrever a fenitoína e considerar outras opções de tratamento, especialmente para pacientes com risco aumentado para Síndrome de Stevens-johnson (SSJ), como aqueles com história de reação a medicamentos. Em geral, a fenitoína pode ser uma opção de tratamento eficaz, mas é importante considerar cuidadosamente os riscos e benefícios antes de usá-la.

Por fim, pode-se dizer que o farmacêutico identifica as possíveis causas que impactam no tratamento do paciente, como por exemplo: contraindicações, superdose, interação medicamentosa, alertando das reações adversas que a fenitoína pode causar, sendo uma das reações a Síndrome Stevens-Johnson (SSJ). O farmacêutico assegura o uso apropriado dos medicamentos, para atender a necessidade do paciente, bem como monitorar os que estão em risco de desenvolver a condição.

5 - Referências bibliográficas

AGERTT et al. (2005), BARRETO; MASSABKI (2010), GULDIKEN; RÉMI; NOACHTAR (2015), BRASIL (2018), ROGERS; CAVAZOS (2014), SILVADO (2008), YAMPAYON et al. (2017).(18). Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202201/Protocolo%20para%20monitoramento%20terapeutico%20hospitalar%20da%20fenitoina%20%281%29.pdf?sequence=2&isAllowed=y> acesso em maio de 2023.

ALBUQUERQUE, Ana Carolina et al. Eritema Multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson: Relato de Casos. 2011. Disponível em: <https://rsctemp.sti.ufcg.edu.br/index.php/RSC-UFCG/article/viewFile/37/40> Acesso em fevereiro de 2023.

ANA CAROLINA P. B., GISELLE DOMINGUES S., HÉLIO PENNA G., RENATO DELASCIO L., LETICIA SANDRE V., ANTONIO CARLOS L., Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/#> acesso em junho de 2023.

ARRUDA, J. A. A.; SAMPAIO, G. C. Síndrome de stevens-johnson associada à alopurinol e nimesulida: relato de caso. Revista de Cirurgia e Traumatologia BucoMaxilo-Facial, v. 14, n. 3, Julho/Setembro 2014. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102014000300010 Acesso em maio de 2023.

BACHOT N, ROUJEAU JC - Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*, 2003;4:561-572 FORMAN R, KOREN G, SHEAR NH - Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf*, 2002;25:965-972. Disponível em file:///C:/Users/nathy/Downloads/artigo_c__.pdf Acesso em maio de 2023.

BARRIS, D., FAUS, M. J. Iniciación a la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico en una farmacia comunitaria. *Ars Pharmaceutica*, v. 44, n. 3, p. 225-237, 2003. Disponível em <https://www.scielo.br/j/tes/a/pVDQHJvjnKszVX8R7v3CgnR/#:~:text=A%20comunica%C3%A7%C3%A3o%20com%20o%20paciente%20sobre%20o%20uso%20correto%20do,2003%3B%20WHO%2C%202003>. Acesso em maio de 2023.

BULISANI, Ana Carolina et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev. bras. ter. intensiva* 18 (3). Set 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/?lang=pt> Acesso em fevereiro de 2023.

BULLOCK, S.; MANIAS, E. Antiseizure agents and muscle relaxants. In: BULLOCK, S.; MANIAS, E. *Fundamentals of pharmacology*. 8 ed. Australia: Pearson Education, 2014, Cap. 38. p. 418-436. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202201/Protocolo%20para%20monitoramento%20terapeutico%20hospitalar%20da%20fenitoina%20%281%29.pdf?sequence=2&isAllowed=y> Acesso em maio de 2023.

DANIEL M. PERAZA , MD, Geisel School of Medicine at Dartmouth University, 2022. Disponível em <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%B3rbiosdermatol%C3%B3gicos/doen%C3%A7asbolhosas/p%C3%A7%C3%A3o-vulgar> acesso em junho de 2023.

D'AVILA, R.; FIGUEIREDO, E. G.; TEIXEIRA, M. J. A síndrome de Stevens-Johnson em pacientes neurocirúrgicos. Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia, v. 31, n. 04, 2012. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/110> Acesso em maio de 2023.

FALCÃO, 2008 Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/sindrome-de-stevens-johnson> Acesso em maio de 2023.

FURUBACKE A, BERLIN G, ANDERSON C, et al. lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? Intensive Care Med, 1999;25:1307-1310. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/> Acesso em maio de 2023.

GARCIA-DOVAL L, LECLEACH L, BOCQUET H, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol, 2000;136:323-327. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/> Acesso em maio de 2023.

GHISLAIN PD, ROUJEAU JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*, 2002;8:1087-1108. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/> Acesso em maio de 2023.

GUERREIRO, C. A. M. “Epilepsia no Idoso”. 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/202201/Protocolo%20para%20monitoramento%20terapeutico%20hospitalar%20da%20fenitoina%20%281%29.pdf?sequence=2&isAllowed=y> acesso em maio de 2023.

HARR, T.; FRENCH, E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, n. 39, 16 Dezembro 2010 Disponível em [file:///C:/Users/nathy/Downloads/110-Texto%20do%20artigo-698-1-10-20191221%20\(7\).pdf](file:///C:/Users/nathy/Downloads/110-Texto%20do%20artigo-698-1-10-20191221%20(7).pdf) acesso em junho de 2023.

JULIA BENEDETTI, MD, Harvard Medical School, 2022 disponível em: <https://www.msmanuals.com/ptbr/profissional/dist%C3%BABiosdermatol%C3%B3gicos/hipersensibilidade-e-doen%C3%A7ascut%C3%A2neasreativas/s%C3%ADndrome-de-stevens-johnson-e-necr%C3%B3lise-epid%C3%A9rmica-t%C3%B3xica> acesso em junho de 2023.

LARRY M. BUSH , MD, FACP, Charles E. Schmidt College of Medicine, Florida Atlantic University; MARIA T. VAZQUEZ-PERTEJO , MD, FACP, Wellington Regional Medical Center, 2021. Disponível em <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/cocos-grampositivos/s%C3%ADndrome-do-choque-t%C3%B3xico-sct> acesso em junho de 2023.

LERCH M, MAINETTI C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T (2017). «Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis». Clinical Reviews in Allergy & Immunology. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Stevens-Johnson#cite_ref-Ler2017_4-1 acesso em junho de 2023.

LEVI, N., BASIJI-GARIN, S., MOCKENHAUPT, M., ROUJEAU, J.-C., FLAHAULT, A., KELLY, JP,... MAISON, P. (2009). Medicamentos como fatores de risco da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em crianças: uma análise conjunta. PEDIATRIA, 123 (2), e297 – e304 Disponível em: <file:///C:/Users/nathy/Downloads/admin,+BJHR+059.pdf> Acesso em maio de 2023.

OLIVEIRA A, SANCHES M, SELORES M. O espectro clínico Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica. Acta Med Port [Internet]. 2011 acesso em maio de 2023];24(S4):995-1002. Disponível em: <file:///C:/Users/Cliente/Downloads/1567-2216-1-PB.pdf>
<https://www.scielo.br/j/reben/a/5GW7PzRC7QbJfSfvBkJ3wnd/#:~:text=Os%20f%C3%A1rmacos%20mais%20comumente%20associados,de%20refer%C3%A2ncia%20de%20atendimento%20terci%C3%A1rio> acesso em junho de 2023

Phenytoin structure/2005 figura 1 – Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775> Acesso em maio de 2023.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022 Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf> Acesso em maio de 2023.

ROHTE MJ, BIALY BA, GRANT-KELS JM. Erythroderma. *Dermatol Clin* 2000;18: 405-15. Freedberg IM. Exfoliative Dermatitis. in Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, AustinKF, Goldsmith LA, Katz S, Fitzpatrick TB. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill,1999. p. 534-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/QgyVykYmSLBSyNMNkPHrHn/>

ROUJEAL JC, STERN RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331(19): 1272-85 Disponível em: [file:///C:/Users/nathy/Downloads/admin,+BJHR+059%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/nathy/Downloads/admin,+BJHR+059%20(3).pdf) Acesso em maio de 2023.

SCHNEIDER JA, COHEN PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther*. 2017 Jun;34(6):1235-44. Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/920/sindrome%20de%20stevens-johnson%20em%20pre-escolar%20em%20tratamento%20de%20pneumonia-%20relato%20de%20caso#:~:text=INTRODU%C3%87%C3%83O%3A%20A%20s%C3%ADndrome%20de%20Stevens,por%20rea%C3%A7%C3%A3o%20al%C3%A9rgica%20a%20f%C3%A1rmacos.> acesso em junho de 2023.

THOMAS M. RUENGER, MD, PhD, Georg-August University of Göttingen, Germany, 2023. Disponível em:

<https://www.msmanuals.com/ptbr/profissional/dist%C3%BArbiosdermatol%C3%B3gicos/dermatite/eritroderma> acesso em junho de 2023.

VIEIRA, Natália et al.. Síndrome de Stevens-Johnson: revisão integrativa. Revista SUSTINERE, número 9, 2021. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/sustinere/article/download/47707/38557> Acesso em fevereiro de 2023.

WALMSLEY SI, KHORASHEH S, SINGER J, et al. A randomized trial of N-acetylcysteine for prevention of trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity reactions in *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis (CTN 057). Canadian HIV Trials Network 057 Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1998;19:498-505. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/#> Acesso em maio de 2023.

WOLKENSTEIN P, LATARJET J, ROUJEAU JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet, 1998;352:1586-1589. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbti/a/kfPDx5VRtPLCFqWvPKqmpFH/> acesso em junho de 2023. Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. Dermatol Clin 2000;18: <https://www.scielo.br/j/abd/a/QgyVyjkYmSLBSyNMNkPHrHn/> acesso em junho de 2023.

WONG, A.; MALVESTITI, ; HAFNER, D. F. S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 62, n. 5, Agosto 2016 Disponível em: [file:///C:/Users/nathy/Downloads/110-Texto%20do%20artigo-698-1-10-20191221%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/nathy/Downloads/110-Texto%20do%20artigo-698-1-10-20191221%20(2).pdf) Acesso em maio de 2023.

ZUO W, WEN LP, Li J, MEI D, FU Q, ZHANG B. Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. Medicine (Baltimore). 2019 May;98(19):e15553. Disponível em:<[file:///C:/Users/nathy/Downloads/admin,+BJHR+059%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/nathy/Downloads/admin,+BJHR+059%20(3).pdf)> Acesso em maio de 2023.