TEORIA E PRÁTICA
TRAUMA E EMERGÊNCIA
Edição 9

Capítulo 21

DIAGNÓSTICO, MANEJO E TRATAMENTO DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

ENZO DONATO BENEVIDES[1]
MARCOS SALOMÃO STAUT AVELAR[1]
JOÃO JÚLIO DORNAS DE OLIVEIRA NAZARETH[1]
JOÃO VITOR FERNANDES SOUZA[1]
SYLMARA JENIFER ZANDONA FREITAS[2]

1. *Discente - Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.*
2. *Docente – Departamento de Treinamento de Habilidades da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.*

Palavras Chave: *Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Medicina Intensiva.*

doi 10.59290/978-65-81549-96-1.21

INTRODUÇÃO

Epidemiologia

A Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) e a Necrose Epidérmica Tóxica (NET) consistem nas formas mais graves de reações cutâneas de hipersensibilidade, sendo diferenciadas quanto a área de acometimento da pele, de forma que quando o acometimento é menor que 10% denomina-se SSJ e quando maior do que 30% NET (ARELLANO *et al.*, 2020; VIEIRA *et al.*, 2021).

Apesar da baixa incidência, cerca de 1,9 casos por milhão em países europeus e de 1,2 a 6 por milhão no Brasil, estas condições têm elevada morbimortalidade, podendo haver desfecho fatal em até 30% dos casos (ARELLANO *et al.*, 2020; BULISANI *et al.*, 2006). Tal mortalidade elevada se deve ao fato de que nestas síndromes ocorre uma necrose epidérmica generalizada, com consequente descamação cutânea, dado descolamento da epiderme e da membrana mucosa, de forma que o paciente se torna muito mais propenso a infecções sistêmicas de foco cutâneo e desequilíbrios hidroeletrolíticos graves, que comumente levam o indivíduo a óbito.

Fisiopatologia

Acerca da fisiopatologia da SSJ e NET, está ainda não é plenamente compreendida, apesar que atualmente acredita-se que estes quadros decorrem de uma importante relação entre genética, havendo diversos polimorfismos, em especial no gene HLA-B, que predispõem o indivíduo a estas reações, e fatores ambientais, principalmente a exposição a determinados fármacos, que as desencadeiam (BULISANI *et al.*, 2006; PATEL *et al.*, 2021; PIMENTA, 2012). No geral, a ocorrência da SSJ/NET é relacionada a uma reação imunomediada de farmacodermia, com destaque para drogas de ação central, como anticonvulsivantes, a exemplo da Carbamazepina, e sulfas, de forma que após o uso destas drogas, há a formação de imunocomplexos que ativam o sistema complemento e iniciam uma cascata de reações inflamatórias. Esta inflamação, por sua vez, cursa com a elevação de diversos fatores inflamatórios, como o TNF-alfa e IFN-gama, que interagem com receptores dos queratinócitos, em especial o Fas e FasL, superexpressos em alguns indivíduos, levando a uma maior indução do apoptose nestas células, com consequente perda da continuidade epidérmica e descamação cutânea, culminando assim na SSJ e NET (PATEL *et al.*, 2021; SINGH & ADEWARA, 2022; TORRES-NAVARRO *et al.*, 2021).

Além das drogas, outras situações clínicas podem se relacionar a ocorrência destas síndromes, a exemplo de infecções virais e neoplasias, de forma que em caso de reexposição ao fator causal, seja ele medicamentoso ou um patógeno, é esperado que as reações se manifestem de forma mais rápida e agressiva, tornando de grande relevância a atenção ao histórico de ocorrência destas (TORRES-NAVARRO *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2021; BULISANI *et al.*, 2006).

Diagnóstico

Com aproximadamente 90% dos casos de SSJ e NET associados a reações adversas graves a medicamentos, um diagnóstico preciso e imediato da condição é vital para que o fármaco causador seja suspenso e as medidas de suporte sejam iniciadas. Os espectros de diagnóstico da NET e da SSJ variam de acordo com a porcentagem da área de descolamento da pele, podendo ser: SSJ se houver <10%, SSJ/NET se 10%-30% ou NET se >30% (TORRES-NAVARRO *et al.*, 2021).

As manifestações iniciais da doença, de 1-3 dias após a exposição ao fármaco ou patógeno, envolvem um pródromo de febre alta e mal es-

tar semelhantes a um quadro gripal. Entre 4 e 28 dias após a exposição, ocorre a fase aguda da doença, com um envolvimento mucocutâneo rapidamente progressivo composto pelo surgimento de máculas, púrpuras no rosto, torso e nas porções proximais dos braços e pernas. O pico dos sintomas se dá entre o quinto e sétimo dia após o surgimento das primeiras máculas. Após algumas semanas ou meses pode se iniciar a fase de recuperação, com a reepitelização e cicatrização das feridas formadas. Nessa fase, as complicações oculares e genitais ainda se manifestam, sendo recomendado o acompanhamento do paciente e a oferta de suporte psicossocial (HANSON & BETTENCOURT, 2020). A apresentação dermatológica típica dessa patologia engloba exantema macular assimétrico mal definido, com centros purpúricos que coalescem para formar vesículas flácidas e bolhas que eventualmente se desprendem. Esse descolamento da epiderme ocorre com leve pressão (chamado sinal de Nikolsky) e pode acometer qualquer parte da pele ou mucosa, comumente afetando o epitélio ocular e respiratório. Essa descamação generalizada culmina na derme exposta e inflamada, sendo responsável por provocar grande dor ao paciente. Essa pele lesionada se assemelha a uma grande ferida que, pela exposição da camada da derme, cursa tanto com a perda relevante de líquidos quanto como uma oportuna porta de entrada para agentes infecciosos (CHARLTON *et al.,* 2020; SINGH & PHILLIPS, 2022).

Objetivo

Tendo em vista este cenário, o presente artigo visa direcionar a abordagem, diagnóstico e tratamento destas síndromes, a fim de aprimorar a condução destes quadros, e assim, contribuir para uma melhora no prognóstico da SSJ/NET.

MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, que objetiva reunir, sintetizar e avaliar criticamente estudos a respeito de fatores relativos à SSJ e NET, de forma a agregar os conteúdos acerca destas condições e estimular o desenvolvimento de novos estudos por parte de outros profissionais. Para tal, foram realizadas buscas sequenciais nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando-se os descritores "*Stevens-Johnson Syndrome", "Toxic Epidermal necrolysis", "morbidity", "mortality" e "treatment*", associados ao operador booleano "*AND*", nos idiomas português e inglês.

Para a seleção dos trabalhos analisados foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra (*free full*), com data de publicação entre 2020 e 2023, a fim de garantir a atualidade dos dados. Os critérios de exclusão foram trabalhos em outros idiomas, artigos duplicados, de acesso restrito ou com data de publicação anterior à estabelecida.

Inicialmente, foram localizados 629 artigos, sendo 585 na PubMed, 12 na LILACS e 32 na SciELO. Estes trabalhos tiveram seus resumos analisados, sendo selecionados 12 artigos para compor a base de dados deste estudo.

O principal idioma dos artigos selecionados foi o inglês, seguido pelo português. Dentre os 11 estudos avaliados (**Tabela 21.1**), 6 são revisões sistemáticas (58,3%), 2 são estudos de coorte (16,7%), 2 são revisões integrativas da literatura (16,7%) e 1 consiste em um relato de caso (8,3%).

RESULTADOS

Tabela 21.1 Bibliografia referência para elaboração do capítulo

Autor/ Ano do Artigo	Metodologia	Título do artigo	Objetivo do artigo	Resultados principais
SUROWIECK *et al*. (2023)	Revisão Integrativa	Multidisciplinary Treatment in Toxic Epidermal Necrolysis	Revisar a literatura e propor protocolos unificados a serem discutidos.	O reconhecimento e remoção precoce do agente causador é o mais importante para melhores resultados na síndrome de Leyll.
DENG *et al*. (2023)	Coorte Retrospectivo	Clinical features and prognostic factors of severe cutaneous adverse drug reactions: A single-center retrospective study of 209 cases in China	Avaliar características clínicas e prognósticas de pacientes com reações adversas cutâneas graves (SCAR).	Verificou-se que antibióticos e drogas antiepilépticas são as principais causadoras da SCAR
SINGH & PHILLIPS (2022)	Coorte Retrospectivo	Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches	Resumir o tratamento da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) em pacientes adultos.	Assim que o diagnóstico é considerado, todas as drogas potencialmente ofensivas devem ser suspensas. A transferência para um centro de queimados e terapia sistêmica devem ser considerados.
ADEWARA & SINGH (2022)	Relato de Caso	Severe cicatricial entropion repair using mucous membrane graft in Stevens-Johnson syndrome	Relatar técnica cirúrgica modificada para reparar o entrópio cicatricial grave da pálpebra superior de paciente com síndrome de Stevens-Johnson	A técnica ofereceu bons resultados de reparo de entrópio cicatricial.
FUKASAWA *et al* (2019)	Revisão Sistemática	Development of an electronic medical record-based algorithm to identify patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan	Desenvolver um algoritmo baseado em registros médicos para estimar o risco relativo de Síndrome de Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica.	Foram desenvolvidos algoritmos baseados em prontuários médicos eletrônicos (EMR). O algoritmo demonstrou garantia de mais testes em diferentes configurações.
O´REILLY *et al*. (2022)	Revisão Integrativa	Psychotherapeutic interventions for burns patients and the potential use with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients: A systematic integrative review	Sintetizar as evidências relacionadas às intervenções psicoterapêuticas usadas em pacientes adultos queimados e pacientes com Stevens-Johnson e Necrólise epidérmica tóxica.	Não foram reveladas evidências sobre a intervenção psicoterapêutica específica para pacientes com Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica.
PATEL *et al*. (2021)[12]	Revisão Sistemática	Comparison of effectiveness of interventions in reducing mortality in patients of toxic epidermal necrolysis: A network meta-analysis	Estabelecer comparação de eficácia de intervenção para redução de mortalidade em pacientes com Necrólise epidérmica tóxica.	Aumento da sobrevida ao uso de Ciclosporina quando comparada ao uso de cuidados de suporte e imunoglobulina intravenosa
SACHDEVA *et al*. (2021)	Revisão Sistemática	A Systematic Review of Efficacy and Safety of Monotherapy and Combination Therapy with Biologic for Stevens- Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis	Avaliar a eficácia e segurança da monoterapia biológica e da terapia combinada para a Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica.	Ambas terapias foram associadas a melhores resultados na Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica. A terapia anti-TNF-alfa demonstrou melhores resultados quando usada como monoterapia.

TORRES - NAVARRO *et al*. (2020)	Revisão Sistemática	Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a SCORTEN- based systematic review and meta-analysis	Avaliação sistemática da eficácia de várias terapias para Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica pelo escore de SCORTEN (escore de gravidade causado pela NET).	O uso de ciclosporina e de imunoglobulina mais corticosteroides foram associados a menos mortes do que o previsto pelo SCORTEN.
TSAI *et al*. (2021)	Revisão Sistemática	Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis	Avaliar os efeitos das terapias imunomoduladoras sistêmicas na mortalidade por sobreposição de Stevens- Johnson ou Necrólise epidérmica tóxica.	Corticosteroides e terapia de combinação de imunoglobulina intravenosa foi o único tratamento com benefício de sobrevida significativos.
ZHANG *et al*. (2020)	Revisão Sistemática	Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores biológicos do TNF-alfa no tratamento da Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica.	Os inibidores biológicos do TNF-alfa são altamente seguros para a Stevens- Johnson e Necrólise epidérmica tóxica. Novos estudos são necessários para maiores evidências

DISCUSSÃO

Prognóstico

Considerando o alto índice de morbimortalidade associado a SSJ e a NET, foram propostos índices para estimar o prognóstico do paciente e a gravidade da síndrome, baseando-se em parâmetros clínicos e laboratoriais. O SCORTEN (escore de gravidade da doença para necrólise epidérmica tóxica) proposto em 2000 é altamente preditivo para mortalidade e é determinado pelo grau de descolamento da pele (>10% = 1 ponto), idade (>40 anos = 1 ponto), câncer ativo (se sim = 1 ponto), taquicardia (>120 bpm = 1 ponto), glicose sérica (>14 mMol/L = 1 ponto), bicarbonato sérico (<20mM = 1 ponto) e ureia sérica (>10 mM = 1 ponto). Sendo a probabilidade de mortalidade igual a 3,2%, se pontuação entre zero e um; 12.1% se pontuação igual a dois; 35,3% se pontuação igual três; 58,3% se pontuação igual quatro; igual a 90% se a pontuação for maior ou igual a 5 (BASTUJI-GARIN *et al.,* 2000; CHARLTON *et al.,* 2020; VIEIRA *et al.,* 2021).

Outro índice adotado é o ABCD-10, que avalia 5 covariáveis como preditoras independentes de mortalidade hospitalar, sendo elas: idade (>50 anos = 1 ponto), porcentagem da área de descolamento dérmico (>10% = 1 ponto), nível de bicarbonato sérico (<20mM = 1 ponto), câncer ativo (se sim = 2 pontos) e diálise antes da admissão (se sim = 3 pontos).[9] Sendo a probabilidade de mortalidade igual a 2,3%, se pontuação igual a zero; 5,4% se pontuação igual a um; 12,3% se pontuação igual a dois; 25,5% se pontuação igual três; 45,7% se pontuação igual quatro; 67,4% se pontuação igual a cinco; 83,6% se a pontuação for igual a 6 (HANSON & BETTENCOURT, 2020; NOE *et al.,* 2019).

Em última instância o diagnóstico se dá a partir da correspondência entre as características clínicas descritas (necrose epidérmica generalizada e bolhas subepidérmicas) e achados histopatológicos (queratinócitos apoptóticos e infiltrado inflamatório dérmico esparso) (BULISANI *et al.,* 2006).

Tratamento

Tendo em vista a elevada morbimortalidade, as complicações associadas a estas síndromes, e a dificuldade de seu diagnóstico precoce, é fundamental que o tratamento seja iniciado assim que houver qualquer suspeita clínica, de forma a minimizar os danos ao paciente. Dessa forma, inicialmente deve-se remover o fator causal suspeito, que na maior parte dos casos consistem em drogas, de forma que estas devem ser suspensas. Aliado a esta medida, deve-se iniciar o tratamento suportivo em CTI, sendo este semelhante ao aplicado em grandes queimados, de forma que se institui um protocolo de reidratação e suporte nutricional, dado o grande estado catabólico no qual o paciente se encontra. Somado a esta abordagem, deve-se instituir uma monitorização visando a detecção precoce de distúrbios hidroeletrolíticos e de parâmetros sugestivos de infecção, dado a maior susceptibilidade a estas condições apresentadas por estes indivíduos na vigência da SSJ/NET (CHARLTON *et al.,* 2020; JACOBSEN *et al.,* 2022; NOE *et al.,* 2019). Em adição, dado o envolvimento multissistêmico observado nestes quadros, é necessária uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialmente urologia, oftalmologia, pneumologia e cirurgia geral, visto que estas são especialidades frequentemente demandadas em caso de complicações (CHARLTON *et al.,* 2020) (JACOBSEN *et al.,* 2022). Em casos mais graves e avançados, por sua vez, pode ser necessário a realização de intubação orotraqueal, principal-

mente quando há acometimento das mucosas respiratórias, dado o risco de insuficiência respiratória aguda e evolução fatal. Em situações de necrose epidérmica extensa, pode ser necessário desbridamento da pele necrótica, com posterior utilização de medicamentos tópicos, a exemplo da abordagem de grandes queimados, anticoagulantes e antibióticos (BULISANI *et al.,* 2006; CHARLTON *et al.,* 2020; JACOBSEN *et al.,* 2022). Por fim, não há consenso quanto ao uso de corticosteroides ou outros imunomoduladores na SSJ/NET, havendo indícios de benefícios em seu uso, mas sem significância estatística, sendo também associados a relatos como causadores de quadros destas síndromes.

Dentre os cuidados prestados a esse paciente destacam-se a necessidade de avaliar diariamente a cabeça, os pés e outras áreas esfaceladas e de erupção cutânea, gerando a implementação de medidas de prevenção de lesões por pressão além da proteção contra fricção e cisalhamento da pele. A manutenção da pele nua no lugar pode ser considerada, atuando como uma barreira contra infecções além do desbridamento cirúrgico com uso de cobertura biológica. O tratamento diário das feridas com uso de gaze não aderente cobrindo as áreas descamadas, possibilita a inspeção diária da pele, melhora a reepitelização e reduz a perda hidroeletrolítica (HANSON & BETTENCOURT, 2020).

Diante dos estudos realizados sobre o tema, pode-se inferir que, apesar da fisiopatologia da doença ainda não ser totalmente conhecida, a identificação precoce do quadro e do início do tratamento possuem grande impacto na morbimortalidade dos pacientes, existindo assim a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. Contudo realizar o diagnóstico diferencial com outras patologias que cursam com achados semelhantes a NET e SSJ, nos guia no manejo e tratamento precoce do quadro, no diagnóstico e na confirmação da doença, feitos com base em características clínicas com fins histopatológico (BASTUJI-GARIN *et al.,* 2000; SUROWIECKA *et al.,* 2023). O tratamento sistemático é essencial no manejo da NET, na qual existe uma dificuldade que se dá na tomada de decisão sobre qual tipo de tratamento imunomodulador escolher. Isto se deve em decorrência de um baixo número de pacientes analisados, pela falta de observações multicêntricas e diferenças nas experiências clínicas.

Nas análises de Surowiecka *et al.* (2023), foi possível compilar pontos chave para o manejo precoce, como atenção aos requisitos de dor, uso de antibióticos sistêmicos se houver evidência clínica de infecção, manuseio cuidadoso da pele para redução das pressões de cisalhamento, na fase aguda da NET a coleta *swabs* para cultura de bactérias e candidíase de três regiões da pele lesionada, especialmente áreas esfaceladas ou com crostas, em dias alternados, evitando-se ao máximo o uso de manguitos de pressão arterial, eletrodos adesivos de eletrocardiografia, curativos adesivos, para evitar maiores danos epidérmicos. Contudo, a ação mais importante na NET/SSJ é a interrupção do agente causador sendo o reconhecimento do principal gatilho necessário para levantar a suspeita de uma reação adversa a droga (RAD's) (BASTUJI-GARIN *et al.,* 2000).

Quando pensamos no tipo de intervenção abordada em cada paciente, analisamos também o peso dessa intervenção na mortalidade dos pacientes com NET. Patel *et al.* (2021), realizaram a metanálise de rede em um grupo de intervenção com o total de 979 pacientes com NET de 24 estudos, comparando o uso de cinco tratamentos com medicações imunomoduladoras, esteroide, imunoglobulina intravenosa, combinação de esteroide + imunoglobulina intravenosa, etanercepte e ciclosporina. Além

disso, foi analisado também a intervenção por meio dos cuidados de suporte. Por meio da Classificação de Superfície sob as Curvas Cumulativas (CSCC), o valor de 100% indica que um tratamento é superior ao que obteve o valor de 0%, sugerindo assim que o tratamento será inferior. A hierarquia de tratamentos utilizados com base no valor CSCC foi ciclosporina (0,93), esteroide + imunoglobulina intravenosa (0,76), etanercepte (0,59), esteroides (0,46) imunoglobulina intravenosa (0,40), cuidados de suporte (0,34) e talidomida (0,02). Contudo, a ciclosporina demonstrou ser a intervenção com maior redução na mortalidade em pacientes com NET, sendo que outras intervenções como a combinação de esteroides + imunoglobulina intravenosa e etanercepte também se mostraram promissoras.

CONCLUSÃO

Com base nos estudos avaliados nesta revisão, é notável que apesar de pouco incidente, a SSJ e a NET são condições clínicas extremamente graves, que cursam com elevada morbimortalidade e sequelas significativas para o paciente, tendo grande impacto na qualidade de vida do indivíduo. Associado a esta percepção da gravidade intrínseca a estas condições, os resultados obtidos a partir deste trabalho reforçam ainda mais o caráter fundamental do diagnóstico e manejo precoce destes pacientes para melhora de seu prognóstico, havendo alteração significativa do desfecho quando da abordagem mais inicial do quadro. Aliado a isso, outro fator significativo para a melhora dos desfechos nestes casos foi a percepção precoce de complicações e agravantes clínicos, sendo este um aspecto determinante para o prognóstico do paciente.

Sendo assim, compreendendo a profundidade e quantidade de conhecimento necessário ao profissional para garantia de um atendimento eficiente na vigência da SSJ e NET, torna-se imprescindível o desenvolvimento de novos e mais aprofundados estudos acerca da abordagem, condução e tratamentos implementados nestas condições, a fim de ampliar a literatura acerca desta temática, e aprimorar as opções terapêuticas disponíveis nestes quadros, impactando de forma significativa no prognóstico e desfechos destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARELLANO, J. *et al*. Incidência de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en Chile años 2001-2015 y su asociación con latitud. Revista médica de Chile, v. 148, n. 7, p. 915, 2020.

BULISANI, A.C.P. *et al*. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, [*S.L.*], v. 18, n. 3, p. 292, 2006.

BASTUJI-GARIN S. *et al*. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. The Journal of investigative dermatology, v. 115, n. 2, p. 149, 2000.

CHARLTON, O.A. *et al*. Toxic Epidermal Necrolysisand Steven–Johnson Syndrome: a comprehensive review. Advances In Wound Care, [*S.L.*], v. 9, n. 7, p. 426, 2020.

DENG, M. *et al*. Clinical features and prognostic factors of severe cutaneous adverse drug reactions: A single-center retrospective study of 209 cases in China. International Immunopharmacology, v.114, p. 109530, 2023.

FUKASAWA, T. *et al*. Development of a electronic medical record-based algorithm to identify patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan. PLoS ONE, v. 14, n. 8, p.e0221130, 2019.

HANSON L.M. & BETTENCOURT A.P. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Guide for Nurses. AACN Advanced Critical Care, v. 31, n. 3, p. 281, 2020.

JACOBSEN, A. *et al*. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 3, n. 3, p. CD013130, 2022.

NOE, M.H. *et al*. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—ABCD-10. JAMA Dermatology, v. 155, n. 4, p. 448, 2019.

O'REILLY, P. *et al*. Psychotherapeutic interventions for burns patients and the potential use with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients: A systematic integrative review. PLOS ONE, v. 17, n. 6, p. e0270424, 2022.

PIMENTA, M.M.G. Fisiopatologia e factores de risco genético associados a SSJ/NET. Será possível prevenir as toxicodermias graves?. Dissertação – Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto – Portugal, 2012.

PATEL, T.K. *et al*. Comparison of effectiveness of interventions in reducing mortality in patients of toxic epidermal necrolysis: A network meta-analysis. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, v. 87, p. 628, 2021.

SACHDEVA, M. *et al*. A Systematic Review of Efficacy and Safety of Monotherapy and Combination Therapy with Biologic for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, v. 25, n. 6, p. 598, 2021.

SINGH, N. & PHILLIPS, M. Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches. Skin Therapy Letter, Vancouver, v. 27, n. 5, p.7, 2022.

SINGH, S. & ADEWARA, B. Severe cicatricial entropion repair using mucous membrane graft in Stevens–Johnson syndrome. Indian Journal of Ophthalmology, v. 70, n. 12, p. 4470, 2022.

SUROWIECKA, A. *et al*. Multidisciplinary Treatment in Toxic Epidermal Necrolysis. International Journal of Environmental Research and Public Health, [*S.L.*], v. 20, n. 3, p. 2217, 2023.

TORRES-NAVARRO, I. *et al*. Systemic therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a SCORTEN-based systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, v. 35,n. 1, p. 159, 2021.

TSAI, T.-Y. *et al*. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 84, n. 2, p. 390, 2021.

VIEIRA, N.A.S. *et al*. Síndrome de Stevens-Johnson: revisão integrativa. Revista Sustinere, v. 9, n. 1, p. 96, 2021.

ZHANG, S. *et al*. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. The Journal of Dermatological Treatment, v. 31, n. 1, p. 66, 2020.