



Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: Patogênese, manifestações clínicas e diagnóstico

Alessandra Jacó Yamamoto¹, Hortência Silva Andrade², Carlos Augusto Chaves Colares³, Vinícius Lourenço Evangelista⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p980-999>

Artigo recebido em 19 de Agosto e publicado em 09 de Outubro

RESUMO

Introdução: A síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (TEN) são reações adversas cutâneas graves caracterizadas por necrose extensa e descolamento da epiderme. As membranas mucosas são afetadas em mais de 90% dos pacientes, geralmente em dois ou mais locais distintos. SJS e TEN existem como um continuum e são classificados com base na porcentagem de área de superfície corporal da pele (BSA) destacada: <10 por cento da BSA destacada – SJS; 10 a 30% do BSA destacado – sobreposição SJS/TEN; >30 por cento da BSA destacada – TEN. SJS/TEN é predominantemente uma reação mediada por células T específicas de drogas. O envolvimento do receptor de células T da droga (TCR) do antígeno leucocitário humano (HLA) resulta na ativação de células T CD8+ específicas do medicamento com subsequente liberação de proteínas citotóxicas, resultando em necrólise epidérmica. **Objetivos:** discutir aspectos clínicos e diagnósticos da síndrome de Stevens-Johnson e de Necrólise Epidérmica Tóxica. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Stevens-Johnson Syndrome", "Toxic Epidermal Necrolysis", "Clinical Manifestations" AND "Diagnosis". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 118), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** A principal sequência patogênica pode ser resumida da seguinte forma: Predisposição genética (polimorfismo HLA e farmacogenética); Apresentação de antígenos de drogas; Resposta mediada por células T e desregulação imunológica; Liberação de mediadores citotóxicos, sinais de morte e morte de células de queratinócitos. Os medicamentos são o principal gatilho da SJS/TEN em adultos e crianças. Alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas antibacterianas e "oxicam" ou inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2) anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são mais comumente implicados. Os fatores de risco para SJS/TEN incluem infecção pelo HIV, fatores genéticos, doenças autoimunes subjacentes e malignidade. SJS/TEN começa com um pródromo de febre e sintomas semelhantes à gripe de um a três dias antes do desenvolvimento de lesões mucocutâneas e cutâneas. A erupção cutânea normalmente começa com máculas mal definidas, coalescidas e eritematosas com lesões alvo atípicas. À medida que a doença progride, vesículas e bolhas se formam e, em poucos dias, a pele começa a descascar. O envolvimento da mucosa ocorre em aproximadamente 90% dos casos de



SJS/TEN e pode preceder ou seguir a erupção cutânea. Em casos graves com descolamento extensivo da pele, complicações agudas podem incluir perda maciça de líquidos e desequilíbrio eletrolítico, choque hipovolêmico com insuficiência renal, bacteremia, resistência à insulina, estado hipercatabólico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. O diagnóstico de SJS/TEN é baseado em achados clínicos e histológicos em um paciente com histórico de exposição a medicamentos ou doença febril. Os achados histológicos na biópsia da pele são de suporte, mas não são diagnósticos independentes. **Conclusão:** Na maioria dos casos, SJS/TEN é uma reação cutânea grave aos medicamentos. Estes incluem alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas antibacterianas e "oxicam" ou inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2) anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Manifestações Clínicas e Diagnóstico.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis

ABSTRACT

Introduction: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are serious cutaneous adverse reactions characterized by extensive necrosis and detachment of the epidermis. Mucous membranes are affected in more than 90% of patients, usually in two or more distinct locations. SJS and TEN exist as a continuum and are classified based on the percentage of skin body surface area (BSA) detached: <10 percent of BSA detached – SJS; 10 to 30% of BSA highlighted – SJS/TEN overlap; >30 percent of BSA deployed – TEN. SJS/TEN is predominantly a drug-specific T cell-mediated reaction. Human leukocyte antigen (HLA) drug T cell receptor (TCR) engagement results in activation of drug-specific CD8+ T cells with subsequent release of cytotoxic proteins, resulting in epidermal necrolysis. **Objectives:** discuss clinical and diagnostic aspects of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Stevens-Johnson Syndrome", "Toxic Epidermal Necrolysis", "Clinical Manifestations " AND "Diagnosis". Articles from 2019-2024 (total 118) were included, excluding other criteria and choosing 05 full articles. **Results and Discussion:** The main pathogenic sequence can be summarized as follows: Genetic predisposition (HLA polymorphism and pharmacogenetics); Presentation of drug antigens; T cell-mediated response and immune dysregulation; Release of cytotoxic mediators, death signals and keratinocyte cell death. Medications are the main trigger of SJS/TEN in adults and children. Allopurinol, lamotrigine, aromatic anticonvulsants, antibacterial sulfonamides, and "oxicam" or cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most implicated. Risk factors for SJS/TEN include HIV infection, genetic factors, underlying autoimmune diseases, and malignancy. SJS/TEN begins with a prodrome of fever and flu-like symptoms one to three days before the development of mucocutaneous and cutaneous lesions. The rash typically begins with ill-defined, coalesced, and erythematous macules with atypical target lesions. As the disease progresses, vesicles and blisters form and, within days, the skin begins to peel. As the disease progresses, vesicles and blisters form and, within days, the skin begins to peel. Mucosal involvement occurs in approximately 90% of SJS/TEN cases and may precede or follow the



rash. In severe cases with extensive skin detachment, acute complications may include massive fluid loss and electrolyte imbalance, hypovolemic shock with renal failure, bacteremia, insulin resistance, hypercatabolic state, and multiple organ dysfunction syndrome. The diagnosis of SJS/TEN is based on clinical and histological findings in a patient with a history of drug exposure or febrile illness. Histologic findings on skin biopsy are supportive but not independently diagnostic.

Conclusion: In most cases, SJS/TEN is a serious skin reaction to medications. These include allopurinol, lamotrigine, aromatic anticonvulsants, antibacterial sulfonamides and "oxicam" or cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome; Toxic Epidermal Necrolysis; Clinical Manifestations and Diagnosis.

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Instituição afiliada: 1- Médica, Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos - IMEPAC; 2 -Médica, Universidade Federal do Sul da Bahia - UFSB; 3- Médico, Unifenas - Campus Belo Horizonte; 4- Médico, Universidade Estadual de Campinas - Unicamp.

DOI:

Autor correspondente: *Alessandra Jacó Yamamoto* – cmaganhinmed@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são reações adversas cutâneas graves caracterizadas por necrose extensa e descolamento da epiderme. As membranas mucosas são afetadas em mais de 90 por cento dos pacientes, geralmente em dois ou mais locais distintos [1].

SJS e TEN existem como um continuum e são classificados com base na porcentagem de área de superfície corporal (ASC) de pele descolada [2]:

- <10 por cento de BSA destacado – SJS
- 10 a 30 por cento da BSA destacada – sobreposição SJS/TEN
- >30 por cento da BSA destacada – TEN

O termo "necrólise epidérmica" tem sido usado para se referir coletivamente à SSJ, sobreposição SSJ/TEN e TEN [3].

SJS/TEN é uma condição rara. A incidência estimada em todo o espectro da doença é de cinco a seis casos por milhão por ano [4-6]. Nos Estados Unidos, a incidência de SJS, SJS/TEN e TEN na população pediátrica foi de 5,3, 0,8 e 0,4 casos por milhão de crianças por ano, respectivamente [7].

Num estudo multinacional de casos e controles que incluiu 379 casos, a idade média foi de 50 anos [8]. Da mesma forma, num outro estudo francês de 2635 casos incidentes de quatro bases de dados nacionais, a idade média foi de 52 anos [5].

SJS/TEN é mais comum em mulheres, com uma proporção mulher-homem de aproximadamente 2:1 [9].

Pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam risco aumentado de SSJ/NET. Em estudos de coorte europeus, a prevalência de infecção pelo HIV entre pacientes com SSJ/NET foi de 7 a 9 por cento; pacientes com infecção pelo HIV apresentaram risco 12 vezes maior de SSJ/NET [9,10]. Em um estudo retrospectivo de 177 casos de SSJ/NET tratados em departamentos de dermatologia/unidades de terapia intensiva na África Subsaariana, a prevalência de infecção pelo HIV foi de 55 por cento [11]. Esse risco aumentado de SSJ/NET em pacientes com infecção pelo HIV provavelmente se deve a múltiplos fatores, incluindo o uso de medicamentos de alto risco para o tratamento do HIV (por exemplo, nevirapina



) e infecções oportunistas (por exemplo, cotrimoxazol, medicamentos para tuberculose), bem como a desregulação imunológica associada ao HIV [12-14].

Pacientes com doença do tecido conjuntivo têm um risco duas vezes maior de SJS/TEN em comparação com pacientes sem doença do tecido conjuntivo [8,15]. No entanto, como as formas agudas de lúpus eritematoso cutâneo podem imitar TEN (lúpus semelhantes a TEN), o risco pode ser superestimado.

Pacientes com câncer têm um risco aumentado de SJS/TEN. Em um estudo de caso-controle (EuroSCAR) de 379 casos e 1505 controles, um diagnóstico recente de câncer e radioterapia foram mais comuns entre os casos de SJS/TEN, ocorrendo em 10,6 e 4,2 por cento versus 1,9 e 0,5 por cento nos controles, respectivamente [8]. Em uma análise de uma grande coorte de mais de 100.000 pacientes com câncer identificados a partir de registros eletrônicos de saúde entre 2002 e 2015, a incidência anual estimada de casos confirmados e possíveis de SJS/TEN foi de 5,7 e 14,9 por 100.000 por ano, respectivamente [16]. Essas taxas são aproximadamente 30 a 60 vezes maiores do que na população em geral. Nessa coorte, os gatilhos mais comuns foram trimetoprima-sulfametoxazol , fenitoína e causas idiopáticas.

A incidência de SJS/TEN é maior em pacientes mais velhos. Em uma análise de quatro bancos de dados franceses, a incidência anual estimada de SJS/TEN entre indivíduos ≥ 65 anos foi de 13,7 casos por milhão, em comparação com 4,1 casos por milhão entre indivíduos < 20 anos de idade e 3,9 casos por milhão entre aqueles com idade entre 20 e 64 anos [5].

Um estudo do Reino Unido utilizando o Clinical Practice Research Datalink de 1995 a 2013 encontrou um risco duas e três vezes maior de SJS/TEN entre pessoas negras e asiáticas, respectivamente, em comparação com pessoas brancas [6]. Descobertas semelhantes foram relatadas em um estudo dos Estados Unidos usando dados da Nationwide Inpatient Sample de 2009 a 2012 [4].

Medicamentos são o principal gatilho de SJS/TEN em adultos e crianças. Alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas antibacterianas e "oxicam" ou inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os mais comumente implicados. Fatores de risco para SJS/TEN incluem



infecção por HIV, fatores genéticos, doenças autoimunes subjacentes e malignidade [8,20-22].

A SJS/TEN é predominantemente uma reação mediada por células T específicas de fármacos. O envolvimento do antígeno leucocitário humano (HLA)-fármaco-receptor de células T (TCR) resulta na ativação de células T CD8+ específicas de fármacos com subsequente liberação de proteínas citotóxicas, resultando em necrólise epidérmica [23- 30, 31-40].

A principal sequência patogênica pode ser resumida da seguinte forma: [41- 50, 51-55].

- Predisposição genética (polimorfismo HLA e farmacogenética)
- Apresentação do antígeno do fármaco
- Resposta mediada por células T e desregulação imunológica
- Liberação de mediadores citotóxicos, sinais de morte e morte de células de queratinócitos

Ressalta-se o objetivo em discutir aspectos clínicos e diagnósticos da síndrome de Stevens-Johnson e de Necrólise Epidérmica Tóxica.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre a síndrome de Stevens-Johnson e a de Necrólise Epidérmica Tóxica, com os seguintes: "Stevens-Johnson syndrome", "Toxic Epidermal Necrolysis", "Clinical Manifestations" AND "Diagnosis", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a dermatopatologia, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Stevens-Johnson syndrome", "Toxic Epidermal Necrolysis", "Clinical Manifestations" AND "Diagnosis" e correspondentes em português. Incluíram-

se artigos de 2019 a 2024, com total de 118 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica são reações de hipersensibilidade cutânea graves. Fármacos, especialmente sulfas, anticonvulsivantes e antibióticos, são as causas mais comuns. As máculas rapidamente se disseminam e coalescem, causando bolhas epidérmicas, necrose e escaras.

- Apresentação Clínica

Sintomas prodrômicos - Os sintomas prodrômicos de SJS/TEN incluem mal-estar, febre, mialgia, dor de garganta e conjuntivite. Esses sintomas podem preceder ou ocorrer simultaneamente à apresentação mucocutânea [1,56,57].

Lesões cutâneas - A apresentação cutânea inicial de SJS/TEN pode imitar uma erupção cutânea exantemática. As lesões começam na face e no tórax antes de se espalharem para outras áreas e são distribuídas simetricamente. As lesões iniciais geralmente começam com máculas eritematosas, coalescentes e mal definidas, que evoluem ao longo de um a dois dias para desenvolver eritema escuro, manchas purpúricas, alvos atípicos (alvos atípicos têm dois anéis em vez dos três tipicamente vistos em lesões alvo de eritema multiforme) e bolhas flácidas.

À medida que a doença progride, ocorrem descolamento extenso, em forma de lâmina, e erosões . O sinal de Nikolsky (a capacidade de estender a área de descolamento epidérmico com pressão lateral suave) é positivo. O couro cabeludo normalmente não é afetado; eritema doloroso e edematoso normalmente se desenvolve nas palmas das mãos e solas dos pés [1,58-60, 61-65].

A sensibilidade da pele é proeminente na SJS/TEN, e o diagnóstico deve ser suspeitado em qualquer pessoa que apresente uma erupção mucocutânea extensa e sensível.



A fase aguda e progressiva da doença dura aproximadamente sete a nove dias desde os sintomas iniciais até a parada do processo. A partir da parada da doença, a pele se reepiteliza ao longo de 7 a 21 dias [3,66-70].

Durante a fase ativa da doença, o paciente corre risco de desequilíbrios hidroeletrólíticos, aumento da demanda metabólica, sepse, hipotermia, descompensação de órgãos e morte devido ao extenso descolamento da pele ("falha da pele") [1,71,72].

- Envolvimento extracutâneo e complicações

Todas as superfícies mucosas podem ser envolvidas durante a fase aguda da doença e frequentemente incluem a mucosa bucal, oro/nasofaríngea e anogenital. Em até 80 por cento dos pacientes, duas ou mais superfícies mucosas são envolvidas [1,73]. O envolvimento da cavidade oral é o mais comum (90 por cento dos pacientes), seguido pelo envolvimento nasal (50 por cento), ouvido (50 por cento) e laríngeo (30 por cento) [74].

O envolvimento da mucosa oral pode assumir a forma de erosões, bolhas e queilite hemorrágica. O envolvimento nasofaríngeo pode incluir erosões, bolhas, epistaxe e epiglote. O envolvimento laríngeo grave pode estar associado a um risco maior de envolvimento pulmonar agudo.

O envolvimento genital pode ser visto em até 60 a 70 por cento dos pacientes e comumente se apresenta como erosões e bolhas [75,76]. Dor extensa e disúria podem levar à retenção urinária aguda. Em mulheres, o envolvimento vulvovaginal pode se apresentar com vaginite erosiva e ulcerativa, bolhas vulvares, sinequias vaginais e pode levar a sequelas anatômicas de longo prazo. Isso inclui aderências labiais e vaginais e estenose [77,78].

O envolvimento ocular é comum (afetando 60 a 100 por cento dos pacientes) e pode se apresentar como hiperemia conjuntival, formação de pseudomembrana ou defeito epitelial corneano completo [79]. O envolvimento agudo da superfície ocular pode ser classificado da seguinte forma [80]:

- Nenhum envolvimento ocular – 0 (nenhum)
- Hiperemia conjuntival – 1 (leve)



- Defeito epitelial da superfície ocular ou formação de pseudomembrana – 2 (grave)
- Defeito epitelial da superfície ocular e formação de pseudomembrana – 3 (muito grave)

O envolvimento ocular agudo é o preditor mais forte para complicações oculares de longo prazo [81-83]. Entre 20 a 75 por cento dos sobreviventes de SJS/TEN têm sequelas oculares crônicas, que incluem ectrópio/entrópio palpebral; triquíase; distiquíase; encurtamento do simbléfaro e do fornicário; defeito epitelial corneano persistente, afinamento, cicatrização e queratinização; olhos secos; e acuidade visual reduzida [81,84,85].

A lesão renal aguda é comum e foi relatada em aproximadamente 20 a 30 por cento dos casos de SSJ/TEN [86,87]. A proteinúria pode ocorrer em até 60 por cento dos pacientes [88]. Em um estudo de coorte retrospectivo francês que incluiu 245 pacientes internados por SSJ/TEN, a terapia de substituição renal foi iniciada em aproximadamente 10 por cento dos pacientes durante sua internação hospitalar [88, 89]. Os fatores de risco para terapia de substituição renal incluem a presença e a gravidade da insuficiência renal aguda na admissão, maior envolvimento da área de superfície corporal (ASC) e valores de pontuação de necrólise epidérmica tóxica (SCORTEN). Os pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal tiveram uma mortalidade hospitalar significativamente maior do que aqueles que não necessitaram (82 versus 9 por cento) [89].

Durante a fase aguda da doença, complicações respiratórias são frequentes. Estas incluem lesão pulmonar específica (por exemplo, descamação do epitélio brônquico), bem como complicações inespecíficas, como pneumonia, edema pulmonar e atelectasia. Vinte e cinco por cento dos pacientes com envolvimento pulmonar podem desenvolver insuficiência respiratória aguda, necessitando de ventilação mecânica [90].

O envolvimento gastrointestinal na SJS/TEN não é bem definido. As apresentações clínicas podem incluir dor abdominal, diarreia, hematêmese, melena/sangramento retal ou íleo. Em uma revisão retrospectiva de 20 pacientes com SJS/TEN admitidos em uma unidade de terapia intensiva que foram submetidos a procedimentos endoscópicos, 11 pacientes (55 por cento) apresentaram lesões definidas relacionadas à SJS/TEN (por

exemplo, descolamento epitelial, ulceração da mucosa, estenose) envolvendo principalmente o esôfago [90].

Em um estudo de 298 casos de SJS/TEN da China, lesão hepática induzida por medicamentos ocorreu em 40 pacientes (13 por cento) [91]. Em outra coorte da Austrália, lesão hepática induzida por medicamentos ocorreu em até 30 por cento dos pacientes com SJS/TEN. Fatores de risco independentes para lesão hepática induzida por medicamentos incluem doença hepática subjacente, hiperlipidemia e diabetes [91].

Anormalidades hematológicas (por exemplo, anemia, leucopenia, trombocitopenia) são comuns em SJS/TEN [90]. Em uma revisão de 377 pacientes com SJS/TEN, 13 por cento dos pacientes apresentaram leucopenia durante a fase aguda da doença [91]. Coagulação intravascular disseminada foi relatada em mais de 20 por cento dos pacientes com SJS/TEN [91,92].

A bacteremia ocorre em até 30 a 50 por cento dos pacientes com SJS/TEN e está associada a um risco de mortalidade três a quatro vezes maior. Seps e choque séptico são as principais causas de morte nesses pacientes, respondendo por aproximadamente 50 por cento das mortes por SJS/TEN.

Os fatores de risco para bacteremia incluem idade >40 anos, glóbulos brancos >10.000, envolvimento da BSA >10 por cento, hemoglobina <10 g/dL e doenças cardiovasculares subjacentes [90-92]. A bacteremia é mais frequentemente causada por *Staphylococcus aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* e outras bactérias gram-negativas. Em unidades especializadas de queimados e unidades de terapia intensiva, organismos nosocomiais (por exemplo, *Acinetobacter baumannii*) também podem ser isolados [90,91].

- Diagnóstico

O diagnóstico de uma reação adversa cutânea grave deve ser suspeitado em qualquer paciente que apresente início súbito de erupção mucocutânea dolorosa associada a sintomas sistêmicos e histórico de exposição recente a medicamentos.

O diagnóstico de SJS/TEN é baseado em achados clínicos e histológicos em um paciente com histórico de exposição prévia a medicamentos ou doença febril. Os



achados histológicos na biópsia de pele são de suporte, mas não diagnósticos independentes [93,94].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma doença grave da pele e mucosas, que pode ser fatal, e que é causada por uma reação alérgica a medicamentos, infecções ou vacinas. Os sintomas são febre, tosse, coriza, dor de garganta, dor de cabeça, diarreia, mal-estar, manchas vermelhas ou roxas na pele, bolhas, lesões em forma de alvo, descamação da pele, feridas nas mucosas. As regiões afetadas são rosto, tronco, braços, pernas, mucosas, incluindo a boca, nariz, olhos e região genital

O tratamento será realizado através internação em unidade de queimados, suspensão dos medicamentos suspeitos, reposição de líquidos e sais minerais, colírios específicos, avaliação oftalmológica diária.

A SSJ é semelhante à necrólise epidérmica tóxica (NET), também conhecida como síndrome de Lyell, mas a NET causa áreas maiores de descamação da pele.

O tratamento da SSJ deve ser iniciado o mais rápido possível para evitar complicações graves, como infecção generalizada ou lesões nos órgãos internos. Na maioria dos casos, SJS/TEN é uma reação cutânea grave aos medicamentos. Estes incluem alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas antibacterianas e "oxicam" ou inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2) anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

REFERÊNCIAS

1. Roujeau JC, Stern RS. Reações cutâneas adversas graves a medicamentos. *N Engl J Med* 1994; 331:1272.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Classificação clínica de casos de necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:92.
3. Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Necrólise epidérmica: 60 anos de erros e avanços. *Br J Dermatol* 2015; 173:1250.



4. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidade e mortalidade da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em adultos dos Estados Unidos. *J Invest Dermatol* 2016; 136:1387.
5. Chaby G, Maldini C, Haddad C, et al. Incidência e mortalidade por necrólise epidérmica (síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica) na França durante 2003-16: uma estimativa de captura-recaptura de quatro fontes. *Br J Dermatol* 2020; 182:618.
6. Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. Epidemiologia da Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica no Reino Unido. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1240.
7. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Síndrome de Stevens-Johnson pediátrica e necrólise epidérmica tóxica nos Estados Unidos. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:811.
8. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: avaliação de riscos de medicamentos com ênfase em medicamentos comercializados recentemente. O estudo EuroSCAR. *J Invest Dermatol* 2008; 128:35.
9. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Análise abrangente de sobrevivência de uma coorte de pacientes com síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1197.
10. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapina e o risco de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. *AIDS* 2001; 15:1843.
11. Saka B, Barro-Traoré F, Atadokpédé FA, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica na África subsaariana: um estudo multicêntrico em quatro países. *Int J Dermatol* 2013; 52:575.
12. Yang C, Mosam A, Mankahla A, et al. A infecção pelo HIV predispõe a pele à necrólise epidérmica tóxica por meio da depleção de células T CD4⁺ direcionadas à pele. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:1096.
13. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Reações cutâneas graves associadas ao uso de medicamentos para o vírus da imunodeficiência humana. *Acta Derm Venereol* 2003; 83:1.



14. Chimbete T, Buck C, Choshi P, et al. Disregulação imunológica associada ao HIV na pele: um cadinho para inflamação exagerada e hipersensibilidade. *J Invest Dermatol* 2023; 143:362.
15. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt M. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em pacientes com lúpus eritematoso: um estudo descritivo de 17 casos de um registro nacional e revisão da literatura. *Br J Dermatol* 2012; 166:575.
16. Gillis NK, Hicks JK, Bell GC, et al. Incidência e gatilhos da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em uma grande coorte de pacientes com câncer. *J Invest Dermatol* 2017; 137:2021.
17. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Alopurinol é a causa mais comum da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica na Europa e em Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:25.
18. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol: uma reação adversa cutânea grave evitável? *Singapore Med J* 2008; 49:384.
19. Ng CY, Yeh YT, Wang CW, et al. Impacto do alelo HLA-B(*)58:01 e comprometimento renal em reações adversas cutâneas induzidas por alopurinol. *J Invest Dermatol* 2016; 136:1373.
20. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Uso de medicamentos e o risco de síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. *N Engl J Med* 1995; 333:1600.
21. Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W, et al. O risco de medicação da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em asiáticos: a principal causalidade do medicamento e comparação com o rótulo da FDA dos EUA. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105:112.
22. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, um algoritmo para avaliação da causalidade de medicamentos na Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: comparação com análise de caso-controle. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88:60.
23. Saw S, Lee HY, Ng QS. Síndrome de Stevens-Johnson induzida por pembrolizumabe em pacientes não melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 81:237.



24. Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e reações semelhantes à necrólise epidérmica tóxica a inibidores de checkpoint: uma revisão sistemática. *Int J Dermatol* 2020; 59:e183.
25. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Avaliação do papel potencial das citocinas na necrólise epidérmica tóxica. *J Invest Dermatol* 2004; 123:850.
26. Zhu J, Chen G, He Z, et al. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica em pacientes tratados com inibidores de ponto de verificação imunológico: Uma análise de segurança de ensaios clínicos e banco de dados de farmacovigilância da FDA. *EClinicalMedicine* 2021; 37:100951.
27. Ziemer M, Fries V, Paulmann M, Mockenhaupt M. Necrólise epidérmica no contexto de medicação imuno-oncológica, bem como inibidores de quinase e biológicos. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20:777.
28. Reschke R, Mockenhaupt M, Simon JC, Ziemer M. Erupções cutâneas bolhosas graves na terapia com inibidores de checkpoint - na maioria dos casos, erupções bolhosas graves por drogas liquenóides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17:942.
29. Kuo AM, Markova A. Eventos adversos dermatológicos de alto grau associados ao bloqueio do ponto de verificação imunológico para câncer. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9:898790.
30. Ingen-Housz-Oro S, Milpied B, Badrignans M, et al. Erupções bolhosas graves induzidas por inibidores de ponto de verificação imunológico: um estudo internacional multicêntrico de 32 casos. *Melanoma Res* 2022; 32:205.
31. Liew YCC, Choo KJL, Oh CC, et al. Síndrome de Stevens-Johnson induzida por micoplasma/necrólise epidérmica tóxica: Análise de caso-controle de uma coorte gerenciada em um centro especializado. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86:811.
32. Kamijima M, Hisanaga N, Wang H, Nakajima T. Exposição ocupacional ao tricloroetileno como causa de distúrbios cutâneos generalizados idiossincráticos e hepatite acompanhante semelhante a hipersensibilidades medicamentosas. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80:357.
33. Lim JH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Um caso de síndrome de Stevens-Johnson provavelmente induzido por fitoterapia. *Ann Dermatol* 2018; 30:481.



34. Zou H, Daveluy S. Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson após infecção e vacinação por COVID-19. *Australas J Dermatol* 2023; 64:e1.
35. Dash S, Sirka CS, Mishra S, Viswan P. Síndrome de Stevens-Johnson induzida pela vacina COVID-19. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46:1615.
36. Calley BJ, Saleh J, Young K, Wanat KA. Síndrome de Stevens-Johnson em uma mulher grávida que recebeu a vacina contra a gripe. *JAAD Case Rep* 2022; 23:35.
37. Ball R, Ball LK, Wise RP, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica após vacinação: relatórios para o sistema de notificação de eventos adversos da vacina. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:219.
38. Irani C, Haddad F, Maalouly G, Nemnoum R. Curcumina na síndrome de Stevens-Johnson: culpada ou espectadora? *World Allergy Organ J* 2009; 2:59.
39. Haddad C, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, et al. A Síndrome de Stevens-Johnson Idiopática/Necrólise Epidérmica Tóxica Estão Relacionadas a Medicamentos em Alimentos? O Exemplo da Fenilbutazona. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1179.
40. Lim YL, Thirumoorthy T. Reações adversas cutâneas graves a medicamentos tradicionais chineses. *Singapore Med J* 2005; 46:714.
41. Lee HY, Chung WH. Necrólise epidérmica tóxica: o ano em revisão. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13:330.
42. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Necrólise epidérmica tóxica: células efectoras são células T citotóxicas específicas de medicamentos. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1209.
43. Correia O, Delgado L, Ramos JP, et al. Recrutamento de células T cutâneas em necrólise epidérmica tóxica. Mais evidências de envolvimento de linfócitos CD8+. *Arch Dermatol* 1993; 129:466.
44. Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, et al. Atualizações sobre a imunopatologia e genômica de reações adversas cutâneas graves a medicamentos. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151:289.
45. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. Alelo HLA-B*5801 como marcador genético para reações adversas cutâneas graves causadas por alopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:4134.



46. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. Um estudo europeu de HLA-B na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica relacionada a cinco medicamentos de alto risco. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:99.
47. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Genética médica: um marcador para a síndrome de Stevens-Johnson. *Nature* 2004; 428:486.
48. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, et al. Relação entre o alelo HLA-B*1502 e a síndrome de Stevens-Johnson induzida por carbamazepina e necrólise epidérmica tóxica: uma revisão sistemática e meta-análise. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1025.
49. Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Variantes genéticas associadas a reações adversas cutâneas graves relacionadas à fenitoína. *JAMA* 2014; 312:525.
50. Wolkenstein P, Carrière V, Charue D, et al. Um genótipo acetilador lento é um fator de risco para necrólise epidérmica tóxica induzida por sulfonamida e síndrome de Stevens-Johnson. *Farmacogenética* 1995; 5:255.
51. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, et al. Diferenças no metabolismo de sulfonamidas predispondo à toxicidade idiossincrática. *Ann Intern Med* 1986; 105:179.
52. Nicoletti P, Bansal M, Lefebvre C, et al. Transportadores ABC e o complexo proteossoma estão implicados na suscetibilidade à síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em vários medicamentos. *PLoS One* 2015; 10:e0131038.
53. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepina, HLA-B*1502 e risco de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: recomendações da FDA dos EUA. *Farmacogenômica* 2008; 9:1543.
54. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Efeitos tóxicos induzidos por carbamazepina e triagem de HLA-B*1502 em Taiwan. *N Engl J Med* 2011; 364:1126.
55. Sung C, Tan L, Limenta M, et al. Padrão de uso de carbamazepina e reações adversas cutâneas graves associadas em Cingapura após a implementação da genotipagem HLA-B*15:02 como padrão de tratamento. *Front Pharmacol* 2020; 11:527.
56. Torres MJ, Mayorga C, García JJ, et al. Novos aspectos no reconhecimento de betalactamas. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 4:25.



57. Pichler WJ. O conceito pi: interação farmacológica de medicamentos com receptores imunológicos. *World Allergy Organ J* 2008; 1:96.
58. Wei CY, Chung WH, Huang HW, et al. Interação direta entre HLA-B e carbamazepina ativa células T em pacientes com síndrome de Stevens-Johnson. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1562.
59. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, et al. Hipersensibilidade a medicamentos causada por alteração do repertório de autopeptídeos apresentado pelo MHC. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:9959.
60. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al. Auto-reatividade imune desencadeada por repertório de peptídeo HLA modificado por fármaco. *Nature* 2012; 486:554.
61. Watkins S, Pichler WJ. Sulfametoxazol induz um mecanismo de troca em receptores de células T contendo TCRV β 20-1, alterando o reconhecimento de pHLA. *PLoS One* 2013; 8:e76211.
62. Ko TM, Chung WH, Wei CY, et al. O uso compartilhado e restrito do receptor de células T é crucial para a síndrome de Stevens-Johnson induzida por carbamazepina. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1266.
63. Chung WH, Pan RY, Chu MT, et al. Células T específicas de oxipurinol possuem clonótipos TCR preferenciais e expressam granulicina em reações adversas cutâneas graves induzidas por alopurinol. *J Invest Dermatol* 2015; 135:2237.
64. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulicina é um mediador chave para a morte de queratinócitos disseminados na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *Nat Med* 2008; 14:1343.
65. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Células T reguladoras defeituosas em pacientes com erupções medicamentosas graves: o momento da disfunção está associado ao fenótipo patológico e ao resultado. *J Immunol* 2009; 182:8071.
66. de Araujo E, Dessirier V, Laprée G, et al. O ligante de morte TRAIL, secretado por células CD1a+ e CD14+ em fluidos de bolhas, está envolvido na morte de ceratinócitos na necrólise epidérmica tóxica. *Exp Dermatol* 2011; 20:107.
67. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inibição de necrólise epidérmica tóxica por bloqueio de CD95 com imunoglobulina intravenosa humana. *Science* 1998; 282:490.



68. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Reações tardias a medicamentos mostram que os níveis de perforina, granzima B e Fas-L estão relacionados à gravidade da doença. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:155.
69. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al. Apoptose como um mecanismo de morte de queratinócitos em necrólise epidérmica tóxica. *Br J Dermatol* 1996; 134:710.
70. Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al. Uma interação anexina A1-FPR1 contribui para necroptose de ceratinócitos em reações adversas cutâneas graves a medicamentos. *Sci Transl Med* 2014; 6:245ra95.
71. Stadler PC, Clanner-Engelshofen BM, Helbig D, et al. Morte celular necroptótica e apoptótica na necrólise epidérmica tóxica. *J Dermatol Sci* 2021; 104:138.
72. Panayotova-Dimitrova D, Feoktistova M, Leverkus M. RIPping the Skin Apart: Sinalização de necroptose em necrólise epidérmica tóxica. *J Invest Dermatol* 2015; 135:1940.
73. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, et al. Macrófagos e fator de necrose tumoral alfa na necrólise epidérmica tóxica. *Arch Dermatol* 1994; 130:605.
74. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, et al. Interleucina-15 está associada à gravidade e mortalidade na síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. *J Invest Dermatol* 2017; 137:1065.
75. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al. Expressão de citocinas e receptores de quimiocinas nas lesões cutâneas de eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. *Br J Dermatol* 2006; 155:722.
76. Correia O, Delgado L, Barbosa IL, et al. Aumento dos níveis de interleucina 10, fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6 no fluido de bolha de necrólise epidérmica tóxica. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:58.
77. Adachi A, Komine M, Tsuda H, et al. Expressão diferencial de alarminas: IL-33 como um marcador candidato para diagnóstico precoce de necrólise epidérmica tóxica. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:325.
78. Kinoshita M, Ogawa Y, Hama N, et al. Neutrófilos iniciam e exacerbam a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica. *Sci Transl Med* 2021; 13.



79. Bellón T, Alvarez L, Mayorga C, et al. Expressão diferencial de genes em reações de hipersensibilidade a medicamentos: indução de alarminas em doenças bolhosas graves. *Br J Dermatol* 2010; 162:1014.
80. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1039.
81. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Reações adversas cutâneas graves a medicamentos. *Lancet* 2017; 390:1996.
82. Lee HY, Dunant A, Sekula P, et al. O papel do uso prévio de corticosteroides no curso clínico da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: uma análise de caso-controle de pacientes selecionados dos estudos multinacionais EuroSCAR e RegiSCAR. *Br J Dermatol* 2012; 167:555.
83. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. Diretrizes do Reino Unido para o tratamento da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica em adultos 2016. *Br J Dermatol* 2016; 174:1194.
84. Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, et al. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica: descrição do ouvido, nariz e garganta na fase aguda e após a remissão. *JAMA Dermatol* 2015; 151:302.
85. Gulanikar A, Abrol A, Sagar S. Estudo das manifestações genitais da Síndrome de Stevens Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2022; 43:39.
86. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, et al. Envolvimento vulvovaginal na necrólise epidérmica tóxica: um estudo retrospectivo de 40 casos. *Obstet Gynecol* 1998; 91:283.
87. Emberger M, Lanschuetzer CM, Laimer M, et al. Adenose vaginal induzida pela síndrome de Stevens-Johnson. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:896.
88. Noël JC, Buxant F, Fayt I, et al. Adenose vulvar associada à necrólise epidérmica tóxica. *Br J Dermatol* 2005; 153:457.
89. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, et al. Manifestações oftálmicas da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica e relação com SCORTEN. *Am J Ophthalmol* 2010; 150:505.



90. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, et al. Novo sistema de classificação para avaliação de manifestações oculares crônicas em pacientes com síndrome de Stevens-Johnson. *Oftalmologia* 2007; 114:1294.
91. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, et al. Fatores de risco para o desenvolvimento de complicações oculares da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. *Arch Dermatol* 2009; 145:157.
92. López-García JS, Rivas Jara L, García-Lozano CI, et al. Características oculares e alterações histopatológicas durante o acompanhamento de necrólise epidérmica tóxica. *Oftalmologia* 2011; 118:265.
93. Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, et al. Modelo multiestado para prever a progressão ocular na síndrome aguda de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. *PLoS One* 2021; 16:e0260730.
94. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Complicações de longo prazo da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SJS/NET): o espectro de problemas crônicos em pacientes que sobrevivem a um episódio de SJS/NET necessita de acompanhamento multidisciplinar. *Br J Dermatol* 2017; 177:924.