

Síndrome de Stevens-Johnson: uma doença dermatológica ou uma farmacodermia?

Stevens-Johnson Syndrome: a dermatological disease or a pharmacodermia?

DOI:10.34119/bjhrv4n4-059

Recebimento dos originais: 13/06/2021

Aceitação para publicação: 13/07/2021

Amanda Batista Coelho

Graduanda em Medicina pela UNIRV- Campus Goianésia
Endereço: Rodovia GO-438, KM 02, sentido Santa Rita do Novo Destino - CEP
76.380-000, Goianésia-GO
E-mail: amanda24coelho@hotmail.com

Alessandra Resende Romanielo

Graduanda em Medicina pela FACERES-SJRP
Endereço: Av. Anísio Haddad, 6751 - Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio
Preto - SP, 15090-305
E-mail: alessandrarrowanielo@hotmail.com

Victoria Alessandra Barbosa

Acadêmica de medicina
Instituição: UNINOVE - Universidade Nove de julho.
Endereço: Rua pedro fioreti, 131 - centro, Osasco - SP. CEP: 06013-070.
E-mail: victoriabarbosa@uni9.Edu.br

Ana Gabriela Batista Pinheiro de Brito

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos
Santos - Luziânia
Endereço: Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - DF, 72445-020
E-mail: anagabrielabatistap@gmail.com

Pollyanne de Oliveira Freitas

Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho
Endereço: Av. Professor Luiz Ignácio Anhaia Mello, 1363 - Vila Prudente, São Paulo -
SP, 03155-000
E-mail: pollyanne.pdo@gmail.com

Bruna Moraes Farias Dantas

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Anápolis – Unievangélica
Endereço: Av. Universitária, s/n - Cidade Universitária, Anápolis – GO
E-mail: brunamoraesf15@gmail.com

Heloisa Ganassini Quintanilha

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde
– Campus Aparecida de Goiânia

Endereço: Alameda Pedro de Sá, s/n quadra CHC, lote 21E, C - Jardim dos Buritis,
Aparecida de Goiânia - GO, 74923-250
E-mail: heloisagquintanilha@gmail.com

Renata Pedroso Carvalho

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde
Universidade de Rio Verde

Endereço: Av. Jk, quadra 7, setor residencial Tocantins, Rio verde, Goiás
E-mail: renatapedrosoc@gmail.com

Tayla Figueiredo Lacerda

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde

Endereço: Rua 9 qd 2 lote 23/24 residencial san marino apartamento 203 setor bairro
residencial tocantins
E-mail: taylaflacerda@gmail.com

Débora de Lima Ramos

Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde

Endereço: Rua U5 quadra 13 lote 13 setor universitário
E-mail: debora.r1406@gmail.com

Esther Eloisa Magalhães de Paula

Graduanda em Medicina pela Universidade Uniatenas de Paracatu

Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, nº 1400, Prado. CEP: 38602-
002, Paracatu – MG.
E-mail: esther.eloisa@hotmail.com

Angélica Cristina Bezerra Sirino Rosa

Graduanda em Medicina pela Pontífica Universidade Católica de Goiás

Endereço: Av Universitária, 1440. Setor Universitário CEP 74605010 – Goiânia Goiás
E-mail: angelsirino@gmail.com

Gabriella Rodrigues Cascão

Graduanda em Medicina pela Universidade Cidade de São Paulo

Endereço: Avenida Prof. Francisco Morato, 4886
E-mail: gabriellacascão@gmail.com

Victor Antônio Paulino da Silva

Granduando em Medicina
Universidade de Rio Verde

Endereço: Rua Amélia Fonseca Q.02 Lote 23/24 - Residencial Tocantins
E-mail: victorpaulinodasilva@gmail.com

Viviana Cristina de Souza Carvalho

Doutoranda em Ergonomia pela Faculdade de Motricidade Humana na Universidade de
Lisboa, Portugal

Instituição: Universidade de Rio Verde-UniRV- Campus Rio Verde

Endereço: Rua A Condomínio Recanto dos Pássaros apart 104 bloco 3, Setor Moreira
Ataídes, Rio Verde- GO, 75909-618
E-mail: viviana.csc@hotmail.com

Joyce Karolyny Lopes de Souza

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde
Endereço: Rua U-4, quadra 1, lote 6, Residencial Bouganville
E-mail: joycekarolyny02@gmail.com

Altair Bartiloti Castro Santos Neta

Graduando em Medicina
Universidade de Rio Verde
Endereço: Rua U-004 Q. 01 Lote 06 - Setor Universitário
E-mail: bartilotaltair@gmail.com

Michelle Lorrane Bezerra Hipólito

Acadêmica de medicina
Instituição: Centro Universitário Atenas - Campus Paracatu - UniAtenas.
Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, rua Romualda Lemos Prado número 60,
bairro lavrado
CEP:38602018
E-mail: michelle.b.h@hotmail.com

Rafael Gustavo Ferreira de Paula

Médico generalista
Instituição: Centro Universitário Atenas - Campus Paracatu - UniAtenas.
Endereço: Rua Euridamas Avelino de Barros, rua Romualda Lemos Prado número 60,
bairro lavrado
CEP:38602018
E-mail: rafagustavo94@hotmail.com

Eduardo Arantes dos Santos Resende

Graduando em Medicina
Universidade de Rio Verde
Endereço: Rua U-08 sn Res. Gabriela 3 Setor Universitário
E-mail: eduardoarantesresende@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A síndrome de Stevens-Johnson refere-se à uma reação mucocutânea aguda caracterizada por necrose e descolamento extenso da epiderme. É uma síndrome rara e com etiologia desconhecida, relacionada sensibilidade a medicações ou a infecções por vírus como herpes simples e micoplasma. O quadro clínico se inicia com um exantema prodrômico morbiliforme disseminado com acometimento centrífugo envolvendo mucosas e evolui com necrose epidérmica e eritema e erupções dolorosas em mucosas. O diagnóstico é clínico e o tratamento é controverso, envolvendo corticosteroides, clorexidina oral e imunomoduladores. **OBJETIVO:** Entender a Síndrome de Steve Johnson relacionado com seus sintomas dermatológicos e suas etiologias farmacológicas. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão de literatura integrativa com dados coletados nas bases Scielo e Pubmed com 13 artigos coletados. **DISCUSSÃO E RESULTADOS:** Foram descritos diversos fatores de risco que estão

relacionados com a gravidade da apresentação da doença bem como a extensão da superfície corporal acometida. É importante ressaltar ainda as limitações das opções terapêuticas e a importância da assertividade das indicações para que não haja uma piora do quadro. **CONCLUSÃO:** a Síndrome de Steven Johnson é uma afecção rara, com potencial letalidade e apresenta como sintomas principais a descamação dérmica além de ulceração na mucos. Pode ser desencadeada principalmente pelo uso de medicações e em pessoas com fatores de risco. Poucos estudos foram realizados a respeito da síndrome e seu tratamento.

Palavras-Chaves: Steve Johnsons, Farmacodermia, Doença Dermatológica.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Stevens-Johnson refers to an acute mucocutaneous reaction characterized by necrosis and extensive epidermis detachment. It is a rare syndrome with unknown etiology, related to sensitivity to medications or virus infections such as herpes simplex and mycoplasma. The clinical picture begins with a morbiliform prodromal exmetem adisseminated with centrifugal involvement involving mucous membranes and evolves with epidermal necrosis and erythema and painful eruptions in mucous membranes. Diagnosis is clinical and treatment is controversial, involving corticosteroids, oral chlorhexidine and immunomodulators. **OBJECTIVE:** to understand Steve Johnson Syndrome relating to its dermatological symptoms and pharmacological etiologies. **METHODOLOGY:** this is an integrative literature review with data collected in the Scielo and Pubmed databases with 13 articles. **DISCUSSION AND RESULTS:** Several risk factors have been described that are related to the severity of the presentation of the disease as well as the extent of the affected body surface area. It is also important to highlight the limitations of therapeutic options and the importance of the assertiveness of the indications so that there is no worsening of the condition. **CONCLUSION:** Steven Johnson Syndrome is a rare disease with potential lethality and presents dermal flaking as main symptoms in addition to ulceration in mucus. It can be triggered primarily by the use of medications and in people with risk factors. Few studies have been conducted on the syndrome and its treatment.

Keywords: Steve Johnsons, Pharmacoderma, Dermatological Disease.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação mucocutânea aguda caracterizada por necrose e descolamento extenso da epiderme. É uma doença potencialmente letal. Tem como variante a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) que difere na extensão da superfície corporal acometida. Na SSJ, existe reação com várias etiologias, porém a causa farmacológica é a principal. Nos casos de SSJ, 70% estão associados à exposição a fármaco e outras etiologias conhecidas são substâncias químicas, *Mycoplasma pneumoniae*, infecções virais, imunização e neoplasias. Além disso, existem casos em que a etiologia é desconhecida. Inicialmente as manifestações clínicas se apresentam com pródromos que incluem sintomas inespecíficos, seguida de

lesões cutâneas que podem se originar como máculas que evoluem para pápulas, vesículas, bolhas, placas de urticária ou eritema confluyente. (WOLF, JOHNSON e SAAVEDA, 2015.)

O acometimento das lesões se inicia na face e nos membros e confluem em horas ou dias. O desprendimento da pele ocorre por bolhas e expõe a derme, formando grandes áreas desnudas, semelhantes à queimaduras de segundo grau. Também ocorrem lesões nas mucosas e olhos. O passo fundamental no tratamento é o reconhecimento precoce da síndrome e a retirada do fármaco. Em seguida, o tratamento segue semelhante à um quadro de grande queimado, iniciando com medidas de suporte e sintomáticos. O prognóstico varia conforme a extensão da necrose cutânea. Podem ocorrer várias complicações e sequelas. Se ocorrer reexposição ao fator etiológico, principalmente se for um fármaco o causador da síndrome, pode ocorrer recorrência em horas a dias, com um quadro mais grave comparado ao inicial (WOLLUM, BAUM E METTS, 2019).

1.1 DEFINIÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é caracterizada por reações mucocutâneas potencialmente fatais que resultam de hipersensibilidade a fatores precipitantes variados, como infecções por vírus, fungos, bactérias, enfermidades do tecido conjuntivo, neoplasias malignas, vacinas e múltiplos medicamentos¹. São reações mucocutâneas com risco de vida caracterizadas pelo descolamento da epiderme, bolhas cutâneas agudas e erosões da membrana mucosa. A mucosa oral, lábios e conjuntiva são as principais regiões acometidas. O risco de mortalidade é alto, 40% dos casos são fatais sendo a sepsé a principal causa. Sequelas oculares são bastante prevalentes (3).

1.2 ETIOLOGIA

A síndrome de Stevens Johnson não apresenta etiologia conhecida, porém, provavelmente é oriunda de uma desordem imunológica, com o envolvimento de vasos superficiais, que resulta em um processo patológico³. Foram relatados mais de cem medicamentos causadores desta enfermidade, tais como sulfonamidas, a associação trimetropima-sulfametoxazol, hidantoínas, carbamazepinas, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, clormezanona, alopurinol e aminopenicilinas. Além do paracetamol que também pode aumentar substancialmente o risco de SSJ. Entre a população em geral, principalmente pacientes adultos, estimou-se que alguma droga estava implicada em 70% dos casos (3).

Além disso, alguns estudos indicaram que medicamentos podem contribuir para o aumento do antígeno leucocitário humano específico (HLA), ocasionando uma hipersensibilidade reacional e assim gera um risco aumentado de SSJ e NET. Porém, fatores que contribuem essa reação ainda precisam ser identificados, e dentre eles temos a citotoxicidade mediada por células T específicas de drogas, ligação genética com genes não HLA, restrição de TCR, formas induzidas por vírus e autoimunes de necrólise epidérmica não relacionado a drogas (4).

Os efeitos adversos geralmente presente nas primeiras 8 semanas após o início do uso de medicações como anti-inflamatórios não esteroidais, carbamazepina e possuem maior risco em doses mais elevadas e com introdução rápida. O SSJ e NET apresentam os sintomas 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 (5).

1.3 PREVALÊNCIA

A SSJ é um caso raro, ocorrem de 1^a a 2 casos por milhão na população, por ano. Mulheres apresentam maior prevalência que os homens. Fatores de risco como infecções, distúrbios autoimunes, certos tipos de antígenos de leucócitos humanos (HLA) aumentam essa prevalência. Porém, as medicações continuam sendo o principal o fator causador, e a mortalidade da doença está relacionada a porcentagem da superfície corporal acometida (6).

1.4 PATOGÊNESE/ FISIOPATOLOGIA

O mecanismo exato da patogênese da SSJ é desconhecido, porém, estudos demonstram que o metabolismo alterado do fármaco, em alguns pacientes, provoca uma reação mediada por células T para antígenos de fármacos nos queratinócitos. As células T citotóxicas liberam granulinsina e, juntamente com as células natural killer, podem ter um papel na morte dos queratinócitos. Essa apoptose prova 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 a predisposição genética. (7).

A histopatologia de lesões SSJ / TEN mostram que a apoptose dos queratinócitos seguida de necrose é a base da patogenia de 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 (13).

1.5 QUADRO CLINICO

O quadro clínico tem início após um período de uma a três semanas após exposição ao fator etiológico. Inicialmente ocorrem pródromos com sintomas inespecíficos como: febre, artralgia, mal-estar, sensibilidade dolorosa na pele, ardência e prurido nas conjuntivas, sensação de queimação na pele, sensibilidade ao toque, parestesia, entre outros sintomas .

Em seguida ocorrem as lesões cutâneas que caracterizam a síndrome. Inicialmente apresentam-se como um exantema prodromico, caracterizado por ser morbiliforme, pode apresentar-se como lesão em alvo com ou sem púrpura. Aparecem sobre o dorso das mãos, palmas, plantas dos pés, região extensora das extremidades, pescoço, face, orelhas e períneo, sendo proeminente o envolvimento da face e do tronco. As lesões confluem rapidamente (2).

As grandes áreas da lesão podem causar dor intensa, perda de proteína, desequilíbrios eletrolíticos, sangramento, evaporativo perda de calor com hipotermia subsequente, resistência à insulina, estado hipercatabólico, infecção e bacteremia, choque hipovolêmico com insuficiência renal e disfunção de múltiplos órgãos (8).

O quadro também pode iniciar-se com eritema difuso ou enantema e edema, que originam erosões e formações pseudomembranasas, nos olhos, boca, genitais, faringe e vias aéreas superiores .

A necrose epidérmica surge como áreas em máculas que coalescem. Ocorre o desprendimento da epiderme em forma de bolhas expondo a derme vermelha e exsudativa, possuindo aspecto semelhante à queimadura. O descolamento da pele pode ser generalizado, deixando grandes áreas a mostra.

Nas mucosas ocorre eritema e erupções dolorosas nos lábios, boca, conjuntivas, genitália e ânus. O sinal de Nikolsky pode ser induzido por pressão mecânica sobre a pele,

seguido dentro de minutos a horas pelo início de descolamento epidérmico caracterizado pelo desenvolvimento de bolhas (7).

Nos olhos ocorrem o acometimento das conjuntivas ocasionando hiperemia, ceratite, erosões da córnea, sinéquias e formação de pseudomembranas. As unhas e os cílios podem cair. Além do epitélio dos brônquios que começa a ser afetado, provocando sintomas respiratórios.

1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SSJ se dá principalmente por avaliação clínica, contendo avaliação do exame físico, mais apoiado por exame histopatológico de lesão-alvo. Como exame complementar definitivo temos a biópsia da pele com avaliação histológica. Na avaliação histológica são aspectos da SSJ: pouco infiltrado de células inflamatórias na derme, apoptose de queratinócitos, necrose de epiderme, predomínio de linfócitos T CD4+. Investigações laboratoriais não são rotineiras, mas podem dar suporte ao diagnóstico. No exame físico também se tem uma avaliação importante do acometimento da superfície corporal, para o diagnóstico e tratamento.

A avaliação do envolvimento da mucosa da orofaringe, conjuntiva, aparelho gastrointestinal e genitais, é necessária também para exclusão de outras síndromes (1). A fim de descartar autoimune doenças bolhosas, coloração por fluorescência imunológica direta deve ser realizada adicionalmente e nenhuma imunoglobulina e / ou complemento deposição na epiderme e / ou a zona epidérmico-dérmica deve ser detectada(10).

1.7 TRATAMENTO

O reconhecimento rápido das reações graves é essencial. A retirada do medicamento agressor costuma ser a ação mais importante para minimizar a morbidade. As reações adversas aos medicamentos são frequentes afetando 2 a 3 por cento dos hospitalizados .

As opções terapêuticas para a SSJ são limitadas e controversas, porém corticosteróides são muito utilizados. Porém, em alguns casos não se observa resposta satisfatória demonstrando que o uso de corticosteróides sistêmicos nas formas iniciais da SSJ não apresentaram benefícios (3).

No caso de emergências deve-se atentar principalmente para as vias aéreas do paciente, oferecendo a manutenção da circulação e respiração do paciente, além da estabilização hemodinâmica. Na mucosa oral e urogenital deve-se fazer a aplicação de

corticoesteróides tópicos para auxiliar na cicatrização e na irritação da pele . O uso de clorexidina oral também pode auxiliar na diminuição da colonização bacterina e diminuir os riscos de uma infecção sistêmica. As terapais imunomodulatórias incluem o uso de corticoesteroides intravenosos, imunoglobulinas, ciclosporinas e inibidores do fator alfa de necrose tumoral (9).

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVO

Compreender a Síndrome de Steve Johnson relacionado com seus sintomas dermatológicos e suas etiologias farmacológicas.

3 METODOLOGIA

Os termos Steves Johnson, farmacodermia, doenças dermatológicas foram pesquisados nas plataformas Scielo e Pubmed, usando os operadores booleanos OR e AND, foram coletados 17 artigos filtrando-se 13 artigos indexados no período entre 1994 a 2020. Excluiu-se as que não tratavam sobre o tema.

4 DISCUSSÃO E RESULTADOS

Após a busca em todas as bases de dados, identificamos aproximadamente dez mil referências relacionadas a SSJ, sendo que, após a leitura, alguns artigos foram selecionados como amostra, onde 13 foram usados como bibliografia principal para o estudo.

No decurso do processo de leitura, organização e análise das referências adquiridas, foi realizada uma análise criteriosa, com emprego dos critérios “evolução para NET”, “medicamentos desencadeantes da SSJ”, “enfermidades associadas/comorbidades”, “sexo”, “evolução à óbito” todos estes já supracitados.

Num segundo momento, são expostas outras categorias analíticas, relacionadas à fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico, sendo estas: “patogenia” “evolução da doença”, “desempenho da enfermidade no corpo”, “anamnese/examinação laboratorial”, “grupos medicamentosos utilizados” e além dessas categorias, verificou-se, também, a dificuldade em tratar a SSJ. Dessa forma, avaliar as causas etiológicas juntamente com os fatores de risco é essencial para obter sucesso no tratamento, tendo em vista os impasses expostos anteriormente para fazê-lo com segurança e êxito (LEVI et al, 2009).

Para tanto, foram comparados, na população em geral, as várias etiologias associadas a SSJ, contudo a causa farmacológica se mostrou predominante de acordo com alguns estudos mencionados. Foi indicado que os fármacos estão relacionados a causa de aproximadamente 70% dos casos da síndrome em questão. Além disso, foram apresentadas outras etiologias, tais como, substâncias químicas, *Mycoplasma pneumoniae*, infecções virais, imunização e neoplasias, bem foram encontrados casos com etiologia desconhecida (ZUO, WEN, MEI E ZANG, 2019).

Ademais, foram levantados alguns fatores de risco que causam e/ou agravam a Síndrome Stevens-Johnson, tais como infecções, distúrbios alimentares, terapias imunossupressoras, viroses, luz UV, questões genéticas e certos tipos de antígenos de leucócitos humanos (HLA). Outrossim, é válido ressaltar a relação da mortalidade da doença com a porcentagem da superfície corporal acometida, conforme já citado nesse estudo. Cabe ainda, salientar as limitações e contradições acerca das opções terapêuticas para a SSJ, que se demonstram em alguns casos urgentes, dado que alguns pacientes são levados ao comprometimento das vias respiratórias e circulatórias, além de essa síndrome ter histórico de desencadeamento de quadros infecciosos (ALLERHAND, CASELLA e KOYFMAN, 2016).

Portanto, essa enfermidade pode caracterizar emergências dermatológicas e seu adequado manuseio e cuidado deve fazer parte do conhecimento rotineiro do médico, ainda que essa síndrome seja rara (GONZALEZ, 2017).

5 CONCLUSÃO

A Síndrome de Steven Johnson é uma afecção rara, com potencial letalidade e apresenta como sintomas principais a descamação dérmica além de ulceração na mucosa. Essa síndrome é rara, e pode ser desencadeada principalmente pelo uso de medicações juntamente com outros fatores de risco. As opções terapêuticas para a síndrome são limitadas e controversas, porém os corticosteróides são muito utilizados. Mesmo a sua primeira descrição ter sido realizada em 1922, poucos estudos foram realizados a respeito da síndrome e seu tratamento. Logo, o presente artigo apresenta limitações e é um estímulo a realização de novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. WOLFF, K.; JOHNSON, R.A.; SAAVEDRA, A.P. *Dermatologia de Fitzpatrick*, 7.ed., Porto Alegre-RS: Editora AMGH, 2015.
2. WOOLUM JA, Bailey AM, BAUM RA, METTS EL. **A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis**. *Adv Emerg Nurs J*. 2019 Jan/Mar;41(1):56-64.
3. BRETT As, Phillips D, LYNN AW. **Intravenous immunoglobulin therapy for Stevens-Johnson syndrome**. *South Med Journal* 2001;94(3):342-3.
4. Harr T, French LE. **Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome**. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Dec 16;5:39.
5. Levi, N., Bastuji-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.
6. Patterson R, Miller M, Kaplan M, Doan T, Brown J, Detjen P *et al*. **Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis**. *Ann Allergy* 1994;73:27-34.
7. Roujeau JC, Stern RS. **Severe adverse cutaneous reactions to drugs**. *N Engl J Med*. 1994; 331(19): 1272-85.
8. ALERHAND S, CASELLA C, KOYFMAN A. **Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population: A Review**. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Jul;32(7):472-6.
9. BULISANI, A. C. P.; SANCHES, G.D.; GUIMARAES, H.P.; et al. **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva**. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* Vol. 18 N° 3, Julho – Setembro, 2006.
10. CRIADO, Paulo Ricardo et al. **Reações cutâneas graves adversas a drogas: Aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento-Parte II**. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 79, n. 5, p. 587-601, 2004.
11. FALCÃO, P. G. C. B. et al. **Síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de antimicrobiano**. *RGO*, v. 3, n. 56, p. 337-40, 2008.
12. GONZALEZ, Mercedes E. **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET)**. Manual MSD versão para profissionais e saúde, 2017. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/hipersensibilidade-e-doenças-inflamatórias-da-pele/síndrome-de-stevens-johnson-e-necrólise-epidérmica-tóxica>> Acesso em: 22/09/2020.
13. 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.