

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção secundária	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	19
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
Novidades	30
<b>Acompanhamento</b>	<b>32</b>
Recomendações	32
Complicações	33
Prognóstico	36
<b>Diretrizes</b>	<b>37</b>
Diretrizes de tratamento	37
<b>Recursos online</b>	<b>38</b>
<b>Referências</b>	<b>39</b>
<b>Imagens</b>	<b>47</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>51</b>

## Resumo

- ◇ A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica podem ser associadas à história pregressa de uso de medicamentos, mais comumente anticonvulsivantes, antibióticos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Outros fatores associados incluem infecções.
- ◇ O paciente pode apresentar o sinal de Nikolsky, no qual a camada epidérmica se descama facilmente quando pressão é aplicada na área ferida ou eritematosa.
- ◇ O diagnóstico é feito pelo quadro clínico e confirmado por biópsia de pele.
- ◇ No diagnóstico, o medicamento desencadeante deve ser interrompido. Portanto, o manejo é de suporte.
- ◇ Os pacientes têm melhores resultados se forem enviados a um centro de queimaduras para tratamento da ferida quando o diagnóstico é suspeitado ou comprovado.
- ◇ A maioria dos pacientes com síndrome de Stevens-Johnson se recupera (mortalidade de 1% a 5%). Pode haver recidiva da síndrome de Stevens-Johnson com o mesmo medicamento ou com outro medicamento.
- ◇ A necrólise epidérmica tóxica tem uma mortalidade maior (25% a 30%).
- ◇ Em longo prazo, os pacientes devem certificar-se de não serem expostos novamente ao medicamento desencadeante e devem ter cuidado com a automedicação. Eles devem evitar a luz solar durante a cicatrização e hidratar a pele.
- ◇ Atualmente, os pacientes em risco precisam passar por um rastreamento de antígeno leucocitário humano (HLA) se forem receber medicamentos como carbamazepina, alopurinol ou sulfametoxazol/trimetoprima.

## Definição

A síndrome de Stevens-Johnson é um grave desprendimento da pele com complicações mucocutâneas.[1] É uma reação imune a antígenos estrangeiros. A síndrome de Stevens-Johnson é uma forma mais grave de eritema multiforme major e uma manifestação menos severa de necrólise epidérmica tóxica.[2] A classificação é dependente da porcentagem de envolvimento da pele: a síndrome de Stevens-Johnson tem <10% de envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC); a sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica abrange de 10% a 30% de envolvimento da ATSC; e a necrólise epidérmica tóxica tem >30% de envolvimento da ATSC.[3] [4] [5] [6] [7] [8] [9]

## Epidemiologia

A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são consideradas doenças raras, e não existem ensaios clínicos bem controlados ou estudos epidemiológicos para determinar a exata prevalência e incidência dessas doenças. A incidência da síndrome de Stevens-Johnson é estimada em 1 para 6 casos/milhão de pessoa-anos, e em 0.4 a 1.2 caso/milhão de pessoa-anos para a necrólise epidérmica tóxica, em todas as raças e idades, e em ambos os sexos.[10] Um estudo de caso-controle determinou que, dentre os medicamentos que precipitam a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, as sulfonamidas antibacterianas apresentaram um risco adicional de 4.5 casos/milhão de pessoas expostas por semana.[10] A incidência e a prevalência são elevadas em subpopulações específicas que são expostas a determinados medicamentos, como os anticonvulsivantes em pacientes com convulsões, e os medicamentos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em indivíduos HIV-positivos, em comparação com a população que não toma esses medicamentos. Os pacientes HIV-positivos apresentam uma incidência combinada de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica de 1/1000 pessoa-anos.[11] [12]

Uma revisão constatou que as estimativas de risco baseadas no número de prescrições ou de doses diárias variam de 1 a 10/10,000 novos usuários para carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital e fenitoína, sendo mais baixas para o ácido valproico.[13] [14] Outros fatores de risco para o desenvolvimento de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica incluem radioterapia, doença vascular do colágeno, transplante e infecção por herpes.[10]

Estudos farmacogenômicos indicam que a etnia e os tipos de antígeno leucocitário humano (HLA) podem predispor os pacientes a reações adversas a medicamentos.[15] [16] [17] [18] [19] O alelo HLA-B\*1502 apresenta uma forte associação com a síndrome de Stevens-Johnson e com a necrólise epidérmica tóxica induzidas por carbamazepina na população Han de chineses; nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) recomenda testar todas as pessoas asiáticas antes de prescrever esse medicamento.[16] Os alelos HLA-A\*0206 e HLA-B\*4403 são associados a síndrome de Stevens-Johnson relacionada a medicamentos para resfriado e necrólise epidérmica tóxica.[19] O alelo HLA-A\*3101 apresenta uma forte associação com as complicações oculares da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica independentemente da etnia.[15] Todos indivíduos portadores do alelo HLA-B\*5801 apresentam risco de síndrome de Stevens-Johnson/estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) induzidas por alopurinol.[20]

Presença de alelos HLA-B\*1502, HLA-C\*0602 ou HLA-C\*0801 tem sido associada com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica induzido por sulfametoxazol/trimetoprima.[2] [21] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomenda que os pacientes sejam rastreados para o alelo HLA-B\*5701 antes de iniciar o abacavir para infecção por HIV.[22]

[Fig-2]

## Etiologia

A síndrome de Stevens-Johnson pode ser uma consequência de um processo da doença, ou de um antibiótico, anticonvulsivante ou outro medicamento. Uma história detalhada é fundamental.

Existem vários fatores etiológicos.

### 1. Infecção

A síndrome de Stevens-Johnson pode ser uma sequela de diversas condições, incluindo:[4]

- Infecções do trato respiratório superior
- Faringite
- Otite média
- Pneumonia por micoplasma
- Herpes
- Vírus Epstein-Barr (EBV)
- Citomegalovírus.[23]

### 2. Vacinação

- A vacinação contra varíola pode desencadear eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson.[24] [25]

### 3. Medicamentos

Os medicamentos implicados com maior frequência na SSJ e na necrólise epidérmica tóxica (NET) são:[3] [4] [10] [12] [14] [19] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]

- Anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, lamotrigina)
- Antibióticos (por exemplo, sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas)
- Antifúngicos
- Antirretrovirais (por exemplo, nevirapina, abacavir) e antivirais (por exemplo, telaprevir, aciclovir)
- Anti-helmínticos
- Analgésicos (por exemplo, paracetamol)
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores seletivos da COX-2
- Antimaláricos
- Azatioprina
- Sulfassalazina
- Alopurinol
- Ácido tranexâmico
- Corticosteroides
- Agentes psicotrópicos
- Clormezanona
- Medicamentos anticâncer (por exemplo, bendamustina, bussulfano, clorambucila)
- Retinoides.

## Fisiopatologia

Embora haja um consenso geral de que a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica resultem de uma resposta imunológica, não foi completamente revelada a fisiopatologia exata das interações entre medicamentos, seus metabólitos, vírus, citocinas, linfócitos, predisposição genética, farmacogenômica e apoptose de ceratinócitos.

Tanto a síndrome de Stevens-Johnson quanto a necrólise epidérmica tóxica são caracterizadas pelo descolamento da epiderme da derme papilar na junção derme-epiderme, manifestando-se como erupção cutânea papulomaculosa e bolhas como resultado da apoptose de ceratinócitos.[38] [39]

[Fig-3]

A apoptose de ceratinócitos mediada por linfócitos T citotóxicos (CD8) na síndrome de Stevens-Johnson e na estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) é modulada pelo fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e gamainterferona no plasma, os quais são elevados em pacientes com síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.[8] [40] Atualmente, a hipótese é que esse processo ocorra por meio de 3 possíveis vias: interação de ligantes Fas-Fas; perforina/granzima B; e mediada por granulísina.[3] [8] [9] [41] [42] [43] Acredita-se que a principal via seja a mediada por granulísina, mas a questão ainda é controversa e o envolvimento potencial de uma ou de várias vias ainda não foi resolvido.

O progresso em delinear a fisiopatologia da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica abordou a possibilidade de interação de fatores de risco com células natural killer (NK) e T citotóxicas, como estrutura medicamentosa e metabolismo (citocromo P450) e as características imunogênicas das moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA).[2]

Pode haver vias múltiplas em funcionamento, dependendo da predisposição genética do paciente e/ou do tipo de medicamento desencadeante da resposta imunológica.

## Classificação

### Espectro de Envolvimento Cutâneo - classificação clinicamente aceita[5] [6]

Não há classificação formal. Considera-se que há um espectro de doenças esfoliativas, com a forma leve sendo o eritema multiforme major, a forma grave sendo a necrólise epidérmica tóxica e a síndrome de Stevens-Johnson o ponto intermediário. Atualmente, esta se tornou a definição e a classificação clinicamente aceitas do espectro da doença.

Eritema multiforme major

- Lesões em alvo (relacionadas ao vírus da herpes)

Síndrome de Stevens-Johnson

- <10% de envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC) As causas incluem *Mycoplasma pneumoniae*, infecções e vacinas virais, ou estão relacionadas a medicamentos.

Sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica

- 10% a 30% de envolvimento da ATSC. Principalmente relacionada a medicamentos.

## Necrólise epidérmica tóxica

- >30% de envolvimento da ATSC. Relacionada a medicamentos.

## Prevenção secundária

Os pacientes que sobrevivem à síndrome de Stevens-Johnson ou à necrólise epidérmica tóxica devem evitar o uso do medicamento que iniciou a afecção.

Os pacientes devem estar atentos a qualquer erosão ou ulceração na mucosa ou ao desenvolvimento de erupções cutâneas. Eles devem ser examinados por seus médicos o quanto antes, pois a síndrome de Stevens-Johnson provou ser recorrente diversas vezes nos mesmos indivíduos.

Devido ao fato de poderem ter uma predisposição genética, esses pacientes não devem se automedicar com antibióticos ou medicamentos de venda livre sem a aprovação do médico.

Qualquer novo médico que forem consultar para check-ups ou problemas deve ser alertado em relação ao fato de que sobreviveram à síndrome de Stevens-Johnson ou à necrólise epidérmica tóxica.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 27 anos de idade com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) apresenta erupção cutânea que se desenvolveu ao longo dos últimos 4 dias, depois de tomar doses profiláticas de sulfametoxazol/trimetoprima por 19 dias para uma contagem de CD4 de <200 linfócitos. Ele apresenta 20% de descamação cutânea da área total de superfície corporal (ATSC) com trechos espalhados ao longo de seu tronco e de seus membros. Exceto pelo eritema conjuntival, ele não apresenta nenhum envolvimento da mucosa. Depois do tratamento bem-sucedido, ele recebe alta após uma internação de 12 dias no hospital. Cerca de 2 meses após a alta hospitalar, ele toma "antibióticos para uma gripe e candidíase bucal". Ele desenvolve febre, eritema cutâneo difuso e prurido. Ele comparece ao hospital 4 horas depois de tomar o medicamento, com pressão arterial de 80/40 mmHg, temperatura de 40 °C (104 °F), frequência respiratória de 22 batimentos por minuto e frequência cardíaca de 96 bpm. Foi descoberto que o "antibiótico" era sulfametoxazol/trimetoprima.

### Caso clínico #2

Um garoto de 14 anos de idade apresenta história de 1 dia de febre, fotofobia, calafrios, tosse, aumento das tonsilas e lábios rachados e com sangramento. Ele apresenta rash eritematoso difuso, incluindo as palmas das mãos e plantas dos pés, abrangendo um total de 57% da ATSC. Dentro de 24 horas, a erupção cutânea evolui para 87% de envolvimento da ATSC e o paciente precisa de ventilação mecânica para dificuldade respiratória. Ele tem uma história de asma e estava tomando ibuprofeno para uma infecção do trato respiratório superior que havia desenvolvido 2 semanas antes.

[Fig-1]

### Outras apresentações

Outras características altamente específicas seriam lesões em alvo atípicas (que podem ser confluentes), máculas, lesões purpúreas palpáveis ou sinal de Nikolsky positivo (a camada epidérmica se descama facilmente quando pressão é aplicada na área afetada). Entre outras apresentações, o paciente tem febre, mal-estar, lesões oculares, estomatite, inchaço da língua, diarreia, vômitos, disúria, linfonodos aumentados, artralgias, artrite, bronquite, dispneia, sibilância, lesões genitais, hipotensão e desidratação.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O quadro clínico característico e os resultados da biópsia de pele são suficientes para diagnosticar a afecção.

### História

A síndrome de Stevens-Johnson pode ser uma consequência de um processo da doença ou do antibiótico ou outro medicamento usado para tratar a afecção.[33] É fundamental uma história detalhada que se concentre no uso recente de medicamentos ou fármacos, em recentes infecções bacterianas ou virais e em vacinações. Os fatores históricos comuns associados à SSJ e à necrólise epidérmica tóxica (NET) incluem comorbidades como convulsões, lúpus eritematoso sistêmico (LES),[44] síndrome

de imunodeficiência adquirida (AIDS), doença colágeno-vascular e câncer, e certos tratamentos como radioterapia[45] [46] e transplante de medula óssea.

Os medicamentos implicados com maior frequência na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica são:[3] [4] [10] [12] [14] [19] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]

- Anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, lamotrigina)
- Antibióticos (por exemplo, sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas)
- Antifúngicos
- Antirretrovirais (por exemplo, nevirapina, abacavir) e antivirais (por exemplo, telaprevir, aciclovir)
- Anti-helmínticos
- Analgésicos (por exemplo, paracetamol)
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores seletivos da COX-2
- Antimaláricos
- Azatioprina
- Sulfassalazina
- Alopurinol
- Ácido tranexâmico
- Corticosteroides
- Agentes psicotrópicos
- Clormezanona
- Medicamentos anticâncer (por exemplo, bendamustina, bussulfano, clorambucila)
- Retinoides.

## Avaliação clínica

Quando observada em um período bem precoce da evolução da doença, os sinais e sintomas podem ser relativamente leves. Entretanto, a doença tipicamente evolui ao longo de alguns dias e, portanto, o rigoroso monitoramento e a reavaliação são essenciais. A transferência para uma unidade de queimaduras deve ser considerada em casos mais graves.

Os casos que são apresentados tardiamente e aqueles com a doença mais grave podem estar em uma condição mais crítica. Nesses pacientes, em especial, o estado respiratório deve ser avaliado na internação. Uma potencial complicação da sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica é o comprometimento da mucosa do trato respiratório inferior e superior, com formação de vesícula, ulceração e descamação real da mucosa, que pode conduzir ao estridor laríngeo, juntamente com possíveis retrações e edema da nasofaringe. Se houver dificuldade respiratória ou edema dos tecidos orofaríngeos, pode ser necessária a intubação para manter as vias aéreas[47] A gasometria arterial e a saturação de oxigênio irão ajudar a determinar o estado clínico respiratório do paciente.

Com maior frequência, os sintomas incluem uma erupção cutânea súbita ou que se desenvolve depois que um novo medicamento é iniciado. Vesículas ou máculas e lesões em alvo achatadas atípicas, eritema difuso e sinal de Nikolsky (a camada epidérmica se descama facilmente quando pressão é aplicada na área afetada) podem ser observados.[6] O comprometimento da mucosa se manifesta por erosões ou ulceração nos olhos, lábios, boca, faringe, esôfago, trato gastrointestinal, rins, fígado, ânus, área genital ou uretra.

Outras características potenciais incluem febre, inchaço da língua, diarreia, vômitos, disúria, linfonodos aumentados, artralgias, artrite, bronquite, dispneia, sibilância, hipotensão e desidratação.

O paciente deve ser examinado como um paciente queimado, avaliando principalmente o estado das vias aéreas, a respiração e a circulação (ABC).

A avaliação da porcentagem da área da superfície corporal envolvida é importante na classificação da síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica, sendo utilizados vários métodos. Aproximadamente uma mão (palma e dedos) do paciente é equivalente a 1% da ATSC, ou utilize a "regra dos 9" [Wallace rule of 9s] ou a tabela de Lund-Browder para estimativa de queimadura,[48] que permitem o cálculo da porcentagem de superfície corporal afetada. Um estudo comparando a confiabilidade dessas estimativas sugere que a regra dos 9 geralmente superestima a extensão das queimaduras e é mais variável, mas pode ser realizada um pouco mais rapidamente que o método de Lund-Browder.[49] Foi constatado que o sistema de escore SCORTEN fornece uma predição precisa da mortalidade em pacientes com necrólise epidérmica tóxica.[50]

[Fig-4]

## Regra dos 9 de Wallace

Fornece uma aproximação rápida da área da pele queimada.[48] Arbitrariamente, ela divide o corpo em unidades de área de superfície divisíveis por 9, com exceção do períneo. Geralmente, as tabelas de área estão disponíveis na maioria das unidades de queimados. [Wallace rule of 9s]

Em um adulto, as partes a seguir correspondem às respectivas porcentagens da área total de superfície corporal (ATSC):

- Total da cabeça e pescoço de frente e de costas: 9%
- Total de cada membro superior de frente e de costas: 9%
- Tórax e abdome de frente: 18%
- Tórax e abdome de costas: 18%
- Períneo: 1%
- Total de cada membro inferior de frente e de costas: 18%.

A regra dos 9 é relativamente precisa para adultos, mas não para crianças, devido à relativa desproporção da área de superfície corpo-parte.

## Superfície palmar

A área de superfície da palma do paciente (incluindo os dedos) é aproximadamente 0.8% da área total de superfície corporal. A superfície palmar pode ser usada para estimar queimaduras relativamente pequenas (<15% da área de superfície total) ou queimaduras muito extensas (>85%, quando a pele não queimada é contabilizada). Para queimaduras intermediárias, ela é imprecisa.[51]

## Tabela de Lund-Browder para estimativa de queimaduras

Esta tabela compensa a variação na forma do corpo com a idade e, portanto, pode fornecer uma avaliação precisa de queimaduras em crianças.[48] [49]

## SCORTEN

Esse escore de gravidade da doença é destinado a prever, dentro dos primeiros 5 dias de hospitalização, o risco de mortalidade de pacientes que desenvolveram síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. O paciente ganha 1 ponto para cada um dos seguintes aspectos:[52] [53]

- >40 anos
- Neoplasia maligna
- Taquicardia com >120 bpm
- % de área total de superfície corporal (ATSC) inicial >10%
- Ureia sérica >10 mmol/L
- Glicose sérica >14 mmol/L
- Bicarbonato <20 mmol/L.

Embora o grupo que deu origem ao escore SCORTEN, e alguns outros, considerem útil esse sistema de classificação,[54] [50] isso não ocorre com outros grupos.[55]

Mais que provável, o uso recente mais frequente de imunoglobulina intravenosa nesses pacientes teve um impacto sobre alguns aspectos da validade desse sistema de escore para a necrólise epidérmica tóxica.

## Avaliação laboratorial

Os exames incluem:

- Hemograma completo
- Hemocultura: deveria ser enviada para descartar a infecção por espécies de *Staphylococcus* ou de *Streptococcus* que causam a síndrome do choque tóxico ou a síndrome da pele escaldada.
- TFHs: são indicados para descartar dano hepático
- Gasometria arterial e saturação de oxigênio para avaliar o comprometimento respiratório
- Área da superfície corporal afetada, a qual é o melhor preditor da presença de infecção na corrente sanguínea[56]
- Eletrólitos séricos e ureia para avaliar qualquer hipovolemia
- Nível de creatinina: para excluir insuficiência renal.

O exame definitivo para a síndrome de Stevens-Johnson, para a sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e para a necrólise epidérmica tóxica é a biópsia cutânea (avaliada em conjunto com o quadro clínico).[4] Um dermatologista deve realizar uma biópsia no ponto de transição para formação de bolhas para avaliar o nível de descamação cutânea. A separação irá ocorrer na junção entre a epiderme e a derme papilar, com a presença de células necróticas e linfócitos. A imunofluorescência direta pode ser realizada na biópsia perilesional para excluir a doença bolhosa autoimune.[2]

## Fatores de risco

### Fortes

#### medicamentos anticonvulsivantes

- A maioria dos medicamentos anticonvulsivantes que precipita a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina e ácido

valproico.[10] [14] A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica geralmente se desenvolvem em indivíduos que começaram a tomar o medicamento entre 1 e 14 dias como um novo medicamento; se os medicamentos são usados por meses ou anos, o risco de desenvolver síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica geralmente ocorre nos primeiros 2 meses do tratamento.[3] [10] O dia índice para o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica é menos que um mês após o início do medicamento (15 dias para a carbamazepina, 24 dias para a fenitoína, 17 dias para o fenobarbital).[3] Também pode haver fatores genéticos que predisõem essas pessoas a apresentar uma reação ao medicamento.

### **infecção recente**

- O *Mycoplasma pneumoniae* foi associado ao desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson com <10% de envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC). Infecções virais que precipitaram a síndrome de Stevens-Johnson e o eritema multiforme major incluem: herpes, EBV e CMV. Elas podem se manifestar como infecções no ouvido, nariz e garganta ou como sintomas sistêmicos.[4]

### **uso recente de antibióticos**

- A necessidade de tratar infecções expõe o paciente a possíveis reações adversas ao medicamento com muitos antibióticos, especialmente aqueles que contêm um derivado de sulfa. O maior risco é atribuído ao uso de sulfametoxazol/trimetoprima e outros antibióticos sulfonamídicos, assim como aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas.[2] [10] [21]

### **outros medicamentos**

- Outros medicamentos que podem colocar o paciente em risco são: antifúngicos, antivirais (por exemplo, telaprevir, aciclovir),[31] antirretrovirais (por exemplo, nevirapina, abacavir),[12] [27] [28] anti-helmínticos, analgésicos (por exemplo, paracetamol),[26] anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores seletivos da COX-2,[29] [30] antimaláricos, corticosteroides,[10] azatioprina, sulfametoxazol/trimetoprima, sulfassalazina,[35] Alopurinol, ácido tranexâmico,[34] agentes psicotrópicos,[32] clormezanona,[19] [36] medicamentos anticâncer (por exemplo, bendamustina, bussulfano, clorambucila),[36] e retinoides.[37]

### **Lúpus eritematoso sistêmico**

- Observado mais frequentemente com síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica; e não com o eritema multiforme major.[6] Provável interação imune com medicamentos usados para tratar o LES, como corticosteroides e isoniazida.[10] O mecanismo provavelmente é o medicamento, mas o indivíduo pode ser geneticamente susceptível a uma reação ao medicamento. Às vezes, é difícil determinar se a necrose epidérmica semelhante a placas (sheet-like) é decorrente do LES ou da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.[44]

### **síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)**

- Os pacientes são imunocomprometidos e apresentam múltiplas reações aos medicamentos contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV).[11] [12] [22] O uso profilático de sulfametoxazol/trimetoprima para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* pode contribuir para o aumento do risco.

### **radioterapia**

- Observada mais frequentemente em pacientes oncológicos com uso recente de medicamentos anticonvulsivantes durante a irradiação craniana.[45] A amifostina, que é usada para proteger os tecidos normais durante a irradiação e a quimioterapia, também foi associada à síndrome de Stevens-

Johnson e à necrólise epidérmica tóxica.[46] Os pacientes apresentam-se imunocomprometidos devido à quimioterapia e ao processo da doença.

## antígeno leucocitário humano (HLA) e predisposição genética

- Estudos farmacogenômicos indicam que a etnia e os tipos de antígeno leucocitário humano (HLA) podem predispor os pacientes a reações adversas a medicamentos.[15] [16] [17] [18] [19] O alelo HLA-B\*1502 apresenta uma forte associação com a síndrome de Stevens-Johnson e com a necrólise epidérmica tóxica induzidas por carbamazepina na população Han de chineses; a Food and Drug Administration (FDA) recomenda testar todas as pessoas asiáticas antes de prescrever esse medicamento.[16] Os alelos HLA-A\*0206 e HLA-B\*4403 são associados a síndrome de Stevens-Johnson relacionada a medicamentos para resfriado e necrólise epidérmica tóxica.[19] O alelo HLA-A\*3101 apresenta uma forte associação com as complicações oculares da síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica independentemente da etnia.[15] resistente.

[Fig-2]

Todos indivíduos portadores do alelo HLA-B\*5801 apresentam risco de síndrome de Stevens-Johnson/estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) induzidas por alopurinol.[20]

- Presença de alelos HLA-B\*1502, HLA-C\*0602 ou HLA-C\*0801 tem sido associada com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica induzido por sulfametoxazol/trimetoprima.[2] [21] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomenda que os pacientes sejam rastreados para o alelo HLA-B\*5701 antes de iniciar o abacavir para infecção por HIV.[22]

## vacinação contra varíola

- A vacinação contra a varíola raramente é administrada, mas apresenta um potencial bem documentado de precipitação da síndrome de Stevens-Johnson, a qual pode evoluir para a necrólise epidérmica tóxica.[24] [25]

## Fracos

### transplante de medula óssea

- Nesse contexto, a síndrome de Stevens-Johnson precisa ser diferenciada de uma possível doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECH).[4] Ambas as condições se iniciam como uma erupção cutânea. Entretanto, na DECH a pele não se descama tão facilmente quanto na síndrome de Stevens-Johnson ou na necrólise epidérmica tóxica. A síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica podem resultar de uma reação ao medicamento, enquanto a DECH se desenvolve depois que os linfócitos do hospedeiro atacam o órgão ou o tecido doado. Em certas ocasiões, é difícil distinguir entre a DECH e a necrólise epidérmica tóxica, particularmente porque ambas podem ocorrer em um paciente no mesmo período de tempo. Embora extremamente rara, a maioria tem uma alta taxa de mortalidade. Nesses casos, a sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica é frequentemente relacionada ao medicamento.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem o uso de anticonvulsivantes e o uso de determinados medicamentos, incluindo antibióticos recentes; infecção recente; condições como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS); radioterapia; vacinação contra varíola; e tipo de HLA e etnia chinesa ou japonesa.

### erupção cutânea (comum)

- Uma erupção cutânea súbita ou rash que se desenvolve depois que um novo medicamento é iniciado.

### comprometimento da mucosa (comum)

- Erosões ou ulceração nos olhos, lábios, boca, faringe, esôfago, trato gastrointestinal, rins, fígado, ânus, área genital ou uretra. Mais comum na síndrome de Stevens-Johnson que na necrólise epidérmica tóxica.

### sinal de Nikolsky (comum)

- A camada epidérmica se descama facilmente quando pressão é aplicada na área afetada. Mais comum na necrólise epidérmica tóxica que na síndrome de Stevens-Johnson.

### vesículas (incomum)

- Vesículas ou máculas e lesões em alvo achatadas atípicas, eritema difuso. Mais comum na necrólise epidérmica tóxica que na síndrome de Stevens-Johnson.

[Fig-4]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>biópsia de pele</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• É o exame definitivo para diagnóstico. É necessário obter a biópsia de pele o quanto antes se houver suspeita de que o paciente possa ter a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica.</li> <li>• A área de separação pode conter vários linfócitos T CD8-positivos e a derme pode conter linfócitos T CD4-positivos e macrófagos, dependendo do estágio da doença no momento da biópsia.[4]</li> </ul> <p>[Fig-3]</p>	<b>apoptose dos queratinócitos com descolamento entre a camada epidérmica e a camada dérmica da pele</b>
<b>hemoculturas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessárias para descartar síndrome do choque tóxico e síndrome da pele escaldada, as quais apresentariam culturas positivas para as espécies de Staphylococcus ou Streptococcus.</li> </ul>	<b>negativas em síndrome de Stevens-Johnson/ necrólise epidérmica tóxica</b>



Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se o hemograma completo mostrar eosinofilia, considerar a síndrome da hipersensibilidade (erupção cutânea por medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos [DRESS]). A contagem de leucócitos poderá estar elevada se houver uma infecção de ferida ou sepse.</li> </ul>	os resultados dependem do estágio no qual os pacientes são trazidos para o exame e da gravidade da perda cutânea. Os pacientes com necrólise epidérmica tóxica podem apresentar sepse e uma contagem leucocitária elevada.
<b>ureia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A ureia elevada sugere hipovolemia.</li> </ul>	pode estar elevada
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As anormalidades exatas nos resultados do teste da função hepática (TFH) dependem em parte da toxicidade do medicamento que desencadeou a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica, bem como da porcentagem da área total de superfície corporal (ATSC) envolvida. Dependendo da gravidade da síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica, a resposta inflamatória produzida pelas citocinas como reação aos irritantes pode ser similar à resposta que ocorre na lesão térmica: fígado gorduroso, apoptose de hepatócitos e necrose.</li> </ul>	anormalidades variáveis
<b>gasometria arterial e saturação de oxigênio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A gasometria arterial e a saturação de oxigênio irão ajudar a determinar o estado clínico respiratório do paciente. Uma potencial complicação da sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica é o comprometimento da mucosa do trato respiratório inferior e superior, com formação de vesícula, ulceração e descamação real da mucosa, que pode conduzir ao estridor laríngeo, com possíveis retrações e edema da nasofaringe.</li> </ul>	hipoxemia, acidose

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>eletrólitos séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baixos níveis de potássio e sódio sugerem hipovolemia.</li> </ul>	hipocalemia, hiponatremia
<b>creatinina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinina sérica elevada sugere insuficiência renal ou doença renal.</li> </ul>	pode estar elevada
<b>imunofluorescência direta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada em biópsia de pele perilesional para excluir a doença bolhosa autoimune.[2]</li> </ul>	negativo



## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Erupção cutânea por medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifesta-se com febre, erupção cutânea, linfadenopatia, artralgias, hepatite, nefrite, cardite, eosinofilia e linfócitos atípicos.[4] [57] [58]</li> <li>• Os agentes causadores mais frequentes são fenitoína, fenobarbital e carbamazepina, e as sulfonamidas.[4] [59]</li> <li>• Mais frequente entre pessoas negras.</li> <li>• Há um lapso de 2 a 6 semanas do início da terapia medicamentosa até o início da erupção cutânea.[5]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biópsia de pele e quadro clínico; o hemograma completo pode exibir eosinofilia; testes da função hepática (TFH) podem estar elevados se houver hepatite.</li> </ul>
<b>Síndrome da pele escaldada estafilocócica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença da infância ou primeira infância (doença de Ritter).</li> <li>• A endotoxina bacteriana degrada a epiderme, mas sem necrose nem inflamação.[3]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo, hemoculturas e culturas da ferida, e biópsia de pele.</li> </ul>
<b>Síndrome do choque tóxico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanto o Staphylococcus quanto o Streptococcus podem ser a origem da infecção, manifestando sinais de sepse e erupção cutânea semelhante a queimadura solar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo, hemoculturas e culturas da ferida, e biópsia de pele.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença do enxerto contra o hospedeiro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes desenvolvem erupção cutânea, mas a pele na doença do enxerto contra o hospedeiro não se descama tão facilmente quanto na síndrome de Stevens-Johnson ou na necrólise epidérmica tóxica.</li> <li>Os pacientes que receberam transplantes desenvolvem a erupção cutânea como resultado da rejeição e não da reação induzida por medicamento, apesar das manifestações de pele de grau IV poderem ser tão graves quanto na necrólise epidérmica tóxica. Lesões oculares são raras.[3]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma completo e biópsia de pele.</li> </ul>
<b>Envenenamento por agente vesicante/bolhoso</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeitos clínicos como eritema e vesículas ocorrerão imediatamente com a oxima de fosgênio ou com a lewisita, ou serão protelados por 2 a 24 horas com o gás mostarda.[60]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele.</li> </ul>
<b>Eritema multiforme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lesões em alvo normalmente desencadeadas por vírus da herpes.[5] [6]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele.</li> </ul>
<b>Queimaduras na pele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resultado de trauma com a destruição da epiderme e da derme em graus variáveis.[4]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele se não houver uma boa história.</li> </ul>
<b>Pênfigo paraneoplásico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença bolhosa com comorbidade maligna.[4]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele e imunofluorescência direta.</li> </ul>
<b>Erupção medicamentosa fixa bolhosa generalizada (EMFBG)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de recorrência na mesma área em uma nova tentativa de uso do medicamento desencadeante; pouco ou nenhum sintoma sistêmico; trechos arredondados bolhosos ou eritematosos.[61] [62]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele.</li> </ul>
<b>Pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Febre, neutrofilia, pústulas estéreis agudas, eritema, edema facial.[63]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Vírus Coxsackie A6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem ingestão de medicamentos; febre; papulovesículas nas mãos, língua, nádegas e úlceras orais.[64]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biópsia de pele; vírus na pele e fluido da vesícula.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Eritema multiforme major, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Eritema multiforme major

- Lesões em alvo (relacionadas ao vírus da herpes)

Síndrome de Stevens-Johnson

- <10% de envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC)

Sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica

- 10% a 30% de envolvimento da ATSC

Necrólise epidérmica tóxica

- >30% de envolvimento da ATSC

## Abordagem passo a passo do tratamento

A síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica são similares a queimaduras de segundo grau em termos de efeitos fisiológicos. O cuidado ideal das feridas, a nutrição, os cuidados intensivos e o manejo da dor são fornecidos em uma unidade especializada em queimaduras.

O tratamento exato irá depender da extensão do comprometimento da pele, mas os mesmos princípios gerais são aplicáveis tanto à síndrome de Stevens-Johnson quanto à necrólise epidérmica tóxica. Os tratamentos devem ser iniciados caso a caso, dependendo da apresentação de cada paciente.[\[65\]](#) [\[66\]](#)

Ambas as condições têm uma tendência de evolução ao longo de vários dias, de modo que todos os pacientes devem ser monitorados rigorosamente. Se a erupção cutânea estiver evoluindo rapidamente ou se o paciente estiver piorando, ele deve ser transferido a uma unidade especializada em queimaduras para tratamento caso ainda não esteja em tal centro.[\[67\]](#)

### Cuidados imediatos

Após o diagnóstico, o agente causador deve ser removido imediatamente. Os medicamentos implicados com maior frequência na síndrome de Stevens-Johnson e na necrólise epidérmica tóxica são:[\[3\]](#) [\[4\]](#) [\[10\]](#) [\[12\]](#) [\[14\]](#) [\[19\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#) [\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#) [\[32\]](#) [\[33\]](#) [\[34\]](#) [\[35\]](#) [\[36\]](#) [\[37\]](#)

- Anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, lamotrigina)
- Antibióticos (por exemplo, sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas)
- Antifúngicos
- Antirretrovirais (por exemplo, nevirapina, abacavir) e antivirais (por exemplo, telaprevir, aciclovir)
- Anti-helmínticos
- Analgésicos (por exemplo, paracetamol)
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores seletivos da COX-2
- Antimaláricos
- Azatioprina
- Sulfassalazina
- Alopurinol
- Ácido tranexâmico
- Corticosteroides
- Agentes psicotrópicos
- Clormezanona
- Medicamentos anticâncer (por exemplo, bendamustina, bussulfano, clorambucila)
- Retinoides.

Na internação, o paciente é examinado quanto ao estado das vias aéreas, respiração e circulação (ABC). Deve ser determinado na internação se o paciente apresenta dificuldade respiratória. A gasometria arterial e a saturação de oxigênio irão ajudar a determinar o estado clínico respiratório do paciente. Uma potencial complicação da sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica é o comprometimento da mucosa do trato respiratório inferior e superior, com formação de vesícula, ulceração e descamação real da mucosa, que pode conduzir ao estridor laríngeo e a possíveis retrações e edema da nasofaringe. Se houver dificuldade respiratória ou edema dos tecidos orofaríngeos, deve ser usada a intubação para manter as vias aéreas.[\[47\]](#)

É necessária uma avaliação imediata do envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC). Aproximadamente uma mão (palma e dedos) do paciente é equivalente a 1% da ATSC, ou utilize a "regra dos 9". Quanto maior a porcentagem da ATSC envolvida, maior será a necessidade hídrica. Os critérios de queimadura devem ser considerados para os cálculos. [Wallace rule of 9s] [48] [49] [51] Os centros de queimados que se especializam em cuidados intensivos desses pacientes devem ser contatados para aconselhamento ou possível transferência.[67]

## Curativos

Curativos e agentes antibacterianos tópicos devem ser usados para cobrir as feridas limpas a fim de prevenir infecção. A escolha do curativo geralmente é determinada pela preferência do médico e pela disponibilidade. Dependendo do curativo e da condição da ferida, os curativos devem ser trocados 1 a 2 vezes ao dia, por um período de 2 a 3 dias.[8] [9] [51]

As opções de curativos incluem xenoenxerto (pele de porco), aloenxerto (pele de cadáver) e curativos hospitalares. Gazes com pomada bacitracina também podem ser usados, e um creme como sulfadiazina de prata pode ser combinado com o curativo. Curativos hospitalares embebidos com prata podem ser úteis para pacientes com >30% de envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC). A prata ajuda a prevenir infecção e permanece ativa por 3 a 4 dias, permitindo trocas de curativos menos frequentes.

Após a regeneração da pele (cerca de 2 a 3 semanas), emolientes podem ser usados para mantê-la elástica e prevenir o ressecamento.

Raramente, os pacientes precisam de enxertos verdadeiros de pele.

## Manejo hídrico

Se um paciente apresenta vômitos frequentes, pode ocorrer desidratação. Além disso, dependendo da extensão da descamação da pele, o paciente pode estar perdendo quantidades significativas de fluidos através da superfície desnuda da pele.

Caso os pacientes possam tomar líquidos por via oral, eles devem ser encorajados a fazê-lo. Caso contrário, deve ser administrada fluidoterapia IV, como a solução de Ringer lactato ou NaCl a 0.9%, para hidratar o paciente. Um estudo de série de casos indica que aproximadamente 2 mL/kg/% ATSC pode ser adequado se não houver nenhuma outra complicação.[68]

Independente da quantidade calculada de fluidos necessários, a avaliação clínica da resposta do paciente é extremamente importante. A ressuscitação fluídica é monitorada pelo débito urinário. É importante que um adulto tenha um débito urinário de 0.5 mL/kg/hora (30-50 mL/hora) e crianças com <30 kg tenham um débito de 1 mL/kg/hora.

A ressuscitação fluídica deve ser elevada ou diminuída com base no débito urinário.

## Manejo da dor

Medicamentos contra a dor devem ser administrados de acordo com a gravidade dos sintomas. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não devem ser usados, a menos que outros medicamentos, como opioides ou paracetamol, não funcionem. Os pacientes precisarão de mais medicamentos contra dor durante a troca dos curativos.

## Imunoglobulina intravenosa (IgIV)

Não há indicações claras sobre a administração de IgIV. Alguns médicos administram IgIV aos pacientes que têm uma erupção cutânea com evolução rápida e que envolve pelo menos 6% da ATSC. Outros só administram IgIV quando a ATSC afetada é de 20%. Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que sejam definitivos para orientar o tratamento. A atual literatura consiste de pequenas séries retrospectivas e prospectivas. Revisões desses pequenos ensaios clínicos mostraram algum benefício e nenhuma grande complicação com o uso de IgIV.[2] [3] [8] [9] [69] [70] [71]

## Comprometimento oral

Em pacientes com estomatite que não são capazes de tolerar a ingestão oral, deve ser fornecido suporte nutricional, alimentando o paciente por tubo de alimentação via oral ou enteral. A hiperalimentação não deve ser usada, a menos que seja absolutamente necessário. Um colutório calmante deve ser usado para higiene bucal em pessoas com comprometimento da membrana mucosa oral.

## Envolvimento ocular

Todos os pacientes que manifestam sinais e sintomas de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica devem ser submetidos a uma consulta oftalmológica e um exame completo na internação, em uma tentativa de preservar a visão e reduzir as complicações.[72]

A cobertura de toda a superfície ocular com membrana amniótica, juntamente com corticosteroides tópicos intensivos em curto prazo, durante a fase aguda da SSJ e da NET mostrou estar associada à preservação de uma boa acuidade visual e a uma superfície ocular intacta.[72]

Em uma série prospectiva de casos, 79 pacientes foram avaliados, tratados e acompanhados por três meses após a alta. Os casos classificados como leves ou moderados foram tratados clinicamente. Os casos considerados graves ou extremamente graves foram tratados clinicamente e com transplante de membrana amniótica em caráter de urgência. A classificação foi baseada no grau de coloração de fluoresceína das margens palpebrais, córnea e/ou conjuntiva.[72]

## Terapia ocupacional e fisioterapia

Devido ao fato de os pacientes poderem desenvolver limitação na mobilidade com diminuição da força, eles devem ser alongados diariamente e exercitar dentro de suas capacidades com um fisioterapeuta e, se necessário, um terapeuta ocupacional.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
todos os pacientes	
1a	avaliação urgente + supressão do agente causador

Agudo		( resumo )
	mais	curativos + agentes antibacterianos tópicos + emolientes
	mais	exame oftalmológico
	adjunto	fluidoterapia intravenosa (IV) ± suporte nutricional
	adjunto	higiene bucal
	adjunto	analgesia
	adjunto	imunoglobulina intravenosa (IgIV)
	adjunto	cobertura ocular com membrana amniótica
	adjunto	fisioterapia e terapia ocupacional

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### todos os pacientes

1a

#### avaliação urgente + supressão do agente causador

» No diagnóstico, o agente causador deve ser removido imediatamente. Os medicamentos implicados com mais frequência na síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica são: anticonvulsivantes (por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, lamotrigina), antibióticos (por exemplo, sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas), antifúngicos, antirretrovirais (por exemplo, nevirapina), antivirais (por exemplo, telaprevir, aciclovir), anti-helmínticos, analgésicos (por exemplo, paracetamol), anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores seletivos da COX-2, antimaláricos, azatioprina, sulfassalazina, alopurinol, ácido tranexâmico, corticosteroides, agentes psicotrópicos, medicamentos anticâncer (por exemplo, bendamustina, bussulfano, clorambucila), clormezanona e retinoides.[2] [3] [4] [10] [12] [14] [19] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]

» Na internação, o paciente é examinado para a avaliação do estado das vias aéreas, respiração e circulação ("ABC"). Deve ser determinado se o paciente apresenta dificuldade respiratória. A gasometria arterial e a saturação de oxigênio irão ajudar a determinar o estado clínico respiratório do paciente. Uma das complicações da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica é o comprometimento da mucosa do trato respiratório inferior e superior, com formação de vesícula, ulceração e descamação real da mucosa, que pode conduzir ao estridor laríngeo e a possíveis retrações e edema da nasofaringe: o paciente pode precisar de intubação para manter as vias aéreas.[47]

» É necessária uma avaliação imediata do envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC). Aproximadamente uma mão (palma e dedos) do paciente é equivalente a 1% da ATSC, ou utilize a "regra dos 9". Quanto maior a porcentagem da ATSC envolvida, maior será a necessidade hídrica. Os critérios de



## Agudo

mais

queimadura devem ser considerados para os cálculos. [Wallace rule of 9s] [48] [49] [51] Os centros de queimados que se especializam em cuidados intensivos desses pacientes devem ser contatados para aconselhamento ou possível transferência.[67]

### **curativos + agentes antibacterianos tópicos + emolientes**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **bacitracina de uso tópico:** aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas ou três vezes ao dia

OU

» **sulfadiazina de prata de uso tópico:** (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma ou duas vezes ao dia

» Curativos e antibióticos tópicos devem ser usados para cobrir as feridas limpas a fim de prevenir infecção. A escolha do curativo geralmente é determinada pela preferência do médico e pela disponibilidade. Dependendo do curativo e da condição da ferida, os curativos devem ser trocados 1 a 2 vezes ao dia ou a cada 2 a 3 dias.[8] [9] [51]

» As opções de curativos incluem xenoinxerto (pele de porco), aloinxerto (pele de cadáver) e curativos hospitalares. Gazes com pomada bacitracina também podem ser usados, e um creme como sulfadiazina de prata pode ser combinado com o curativo. Curativos hospitalares embebidos com prata podem ser úteis para pacientes com >30% de envolvimento da área total de superfície corporal (ATSC). A prata ajuda a prevenir infecção e permanece ativa por 3 a 4 dias, permitindo trocas de curativos menos frequentes.

» Após a regeneração da pele (cerca de 2 a 3 semanas), emolientes podem ser usados para mantê-la elástica e prevenir o ressecamento.

mais

### **exame oftalmológico**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes que manifestam sinais e sintomas de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica devem ser submetidos a uma consulta oftalmológica e um exame completo na internação, em uma

## Agudo

### adjunto

tentativa de preservar a visão e reduzir as complicações.[72]

### **fluidoterapia intravenosa (IV) ± suporte nutricional**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes que puderem tomar líquidos por via oral devem ser encorajados a fazê-lo. Caso contrário, fluidoterapia IV deve ser iniciada.

» Quanto maior a porcentagem da área total de superfície corporal (ATSC) envolvida, maior a necessidade de fluidos. Pacientes com 15% a 20% de ATSC ou mais com pele em descamação devem receber fluidoterapia para queimaduras. Para adultos e crianças >14 anos de idade, >40 kg: 2 a 4 mL de solução de Ringer lactato × kg de peso × % de ATSC; para crianças <14 anos de idade, <40 kg: 3 mL de solução de Ringer lactato × kg de peso × % ATSC; e para lactentes <10 kg: dextrose 5% em solução de Ringer lactato. Cinquenta por cento do fluido calculado deve ser administrado nas primeiras 8 horas e o restante deve ser dividido ao longo das próximas 16 horas.

» Os pacientes com estomatite e incapazes de tolerar a ingestão normal devem receber suporte nutricional o quanto antes, com alimentação por tubo de alimentação via oral ou enteral. A nutrição parenteral pode ser necessária se a alimentação enteral não for tolerada.

» Devido ao aumento do catabolismo e do hipermetabolismo, esses pacientes necessitam de um suplemento nutricional altamente calórico: para adultos, de 30 a 35 calorias/kg/dia, e de 1.5 a 2 g/kg/dia de proteína para adultos, e para crianças, até 3 g/kg/dia. Os pacientes também devem receber polivitamínicos, zinco, vitamina C e, se necessário, suplementos de magnésio e cálcio.

» Para ATSC >40%, considerar a oxandrolona para reduzir a perda de massa muscular e para promover ganho de peso e cicatrização.[73]

### adjunto

### **higiene bucal**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### **Opções primárias**

» **lidocaína tópica:** (solução viscosa a 2%) 15 mL a cada 3 horas quando necessário (bochechar e cuspir), máximo de 8 doses/dia

## Agudo

### adjunto

» Um colutório calmante (por exemplo, lidocaína) deve ser usado para higiene bucal em pessoas com comprometimento da membrana mucosa oral.

### analgesia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

#### OU

» **sulfato de morfina**: crianças: 0.05 a 0.2 mg/kg por via oral/intravenosa a cada 2-4 horas quando necessário; adultos: 7.5 a 10 mg por via oral/intravenosa a cada 4 horas quando necessário

» As doses são ajustadas de acordo com a gravidade dos sintomas e também são dependentes da preferência do médico e da instituição. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não devem ser usados, a menos que outros medicamentos, como opioides ou paracetamol, não funcionem.

» AINEs e paracetamol também são conhecidos como agentes causadores.

» Os pacientes precisarão de mais medicamentos contra dor durante a troca dos curativos.

» Os pacientes podem receber uma bomba de analgesia controlada pelo paciente (ACP), se necessário.

### adjunto

### imunoglobulina intravenosa (IgIV)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **imunoglobulina humana normal**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Não há indicações claras sobre a administração de IgIV; esse tratamento pode ser usado por alguns médicos, dependendo da apresentação de cada paciente.

## Agudo

» Alguns médicos administram IgIV aos pacientes que têm uma erupção cutânea com evolução rápida e que envolve  $\geq 6\%$  da área total de superfície corporal (ATSC). Outros só administram IgIV quando a ATSC afetada é de 20%. Não há ensaios clínicos randomizados e controlados que sejam definitivos para orientar o tratamento.

» A IgIV é reservada para pacientes que apresentam uma rápida evolução dos sinais e sintomas mucocutâneos; as comorbidades também determinam o tipo de tratamento que o paciente irá receber.

» Para pacientes com sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e necrólise epidérmica tóxica, muitos centros de queimados administram IgIV quando há uma rápida evolução da erupção cutânea e quando o paciente for clinicamente considerado um candidato.

» Cuidado extra é necessário em pacientes com deficiência renal.[2] [67] [71]

» As doses usadas variam muito e são baseadas em casos clínicos da literatura, em casos anedóticos e em pequenas séries.[9] [69] [70] [71]

### adjunto **cobertura ocular com membrana amniótica**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cobertura de toda a superfície ocular com membrana amniótica, juntamente com corticosteroides tópicos intensivos em curto prazo, durante a fase aguda da SSJ e da NET mostrou estar associada à preservação de uma boa acuidade visual e a uma superfície ocular intacta.[72]

» Em uma série prospectiva de casos, 79 pacientes foram avaliados, tratados e acompanhados por três meses após a alta. Os casos classificados como leves ou moderados foram tratados clinicamente. Os casos considerados graves ou extremamente graves foram tratados clinicamente e com transplante de membrana amniótica em caráter de urgência. A classificação foi baseada no grau de coloração de fluoresceína das margens palpebrais, córnea e/ou conjuntiva.[72]

### adjunto **fisioterapia e terapia ocupacional**

## Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos  
pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Devido ao fato de os pacientes poderem  
desenvolver limitação na mobilidade com  
diminuição da força, eles devem ser alongados  
diariamente e exercitar dentro de suas  
capacidades com um fisioterapeuta e, se  
necessário, um terapeuta ocupacional.

## Novidades

### Corticosteroides

O uso de corticosteroides tem sido controverso na síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. Cirurgiões especializados em queimaduras consideram a corticoterapia contraindicada na necrólise epidérmica tóxica, uma vez que grandes perdas de pele ocorreram (>20% da área total de superfície corporal [ATSC]), especialmente porque os próprios corticosteroides podem desencadear a síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.[4] Um estudo não controlado usou pulsoterapia com dexametasona em 6 pacientes nos primeiros estádios da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica. Estudos de casos, em sua maioria retrospectivos, constataram que os corticosteroides podem ser benéficos nos primeiros dias após o surgimento do rash.[65] [66] [67] [74] [75]

### Plasmaférese

A plasmaférese foi tentada em pacientes com necrólise epidérmica tóxica, mas os resultados são duvidosos devido às pequenas séries e aos poucos estudos. Em um período de 9 anos, 16 pacientes foram tratados para a necrólise epidérmica tóxica: 10 receberam terapia de suporte convencional e 6 foram tratados com plasmaférese; nenhum dos pacientes da plasmaférese veio à óbito; entre os pacientes do controle, 2 faleceram de sepse e 2 de parada cardiopulmonar.[76] A idade média dos pacientes era 42.4 anos; a porcentagem média da ATSC foi de 51.5% e a duração da internação hospitalar foi de 14.8 dias.[76] Outro estudo com uso bem-sucedido da plasmaférese fora de uma unidade de queimados envolveu 13 pacientes com 17% a 100% de ATSC e 1 a 4 lesões da membrana mucosa.[77] Esses pacientes foram submetidos de 2 a 5 sessões de plasmaférese (média de 3.4, troca média de 10 L de plasma; realizadas aproximadamente em dias alternados). Três pacientes vieram a óbito e 10 se recuperaram.[77] Um estudo comparando a plasmaférese a 2 séries publicadas como controles (ausência de plasmaférese), mas com parâmetros similares de idade, porcentagem da ATSC, duração da internação e tempo de epitelização, apresentou uma mortalidade similar (12.5%) à mortalidade de 8 pacientes que receberam uma mediana de 5.5 tratamentos de plasmaférese.[78]

### Ciclosporina

Houve relatos esporádicos de casos de tratamento bem-sucedido da necrólise epidérmica tóxica com a ciclosporina.[65] Um pequeno estudo de pacientes com necrólise epidérmica tóxica grave (n=11; 83% de envolvimento médio da área total de superfície corporal) constatou que o tratamento com ciclosporina resultou em cessação mais rápida na progressão da doença, menor tempo para reepitelização, menor disfunção orgânica e leucopenia menos grave, comparado com tratamento com ciclofosfamida e corticosteroides.[79] Em uma revisão retrospectiva de prontuários de 71 pacientes com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, a ciclosporina foi associada com menos mortes que o esperado (índice de mortalidade padrão de 0.43), enquanto a imunoglobulina intravenosa (IGIV) foi associada com mortalidade em excesso (índice de mortalidade padrão de 1.43).[80] Resultados de um ensaio clínico pequeno de fase II aberto sugeriu que a ciclosporina poderia reduzir a mortalidade e a progressão de descolamento epidérmico entre pacientes com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.[81] Houve uma morte em um pequeno estudo de 12 pacientes com uma ATSC média de 77% tratados com ciclosporina A e plasmaférese.[82]

### Ciclofosfamida

Quatro pacientes foram tratados com sucesso com prednisolona e ciclofosfamida.[83] Mostrou-se que o mecanismo foi a inibição da citotoxicidade mediada por células.[83]

### Cobertura ocular da lâmina epitelial da mucosa oral cultivada

O transplante de lâmina da mucosa oral cultivada oferece uma alternativa viável para doenças graves da superfície ocular decorrentes de necrólise epidérmica tóxica, química, térmica e outras lesões.[84] [85]

### Inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) alfa

Relatos de casos indicam benefícios com o etanercepte e o infliximabe.[86] [87]

## Recomendações

### Monitoramento

Não há recomendações específicas, porque o estado de saúde de cada paciente na alta determinará o acompanhamento posterior.

Se houver comprometimento ocular, o paciente deve consultar um oftalmologista e, dependendo de qualquer dano residual a órgãos, ele pode precisar ser acompanhado por um especialista como um pneumologista, nefrologista, alergista, gastroenterologista ou especialista em queimaduras.[2]

As pacientes do sexo feminino que ainda não atingiram a menopausa devem ser acompanhadas por um ginecologista e devem realizar um exame pélvico dentro de alguns meses após a alta hospitalar para descartar a possibilidade de sinéquia vaginal. As sinéquias vaginais não diagnosticadas poderiam prejudicar as relações sexuais ou o parto normal. A prevenção dessas complicações é importante.[2] [95]

Os pacientes que apresentam dificuldade ao deglutir ou mucosite devem ser consultados por um otorrinolaringologista.[2]

Devido ao fato de os pacientes poderem desenvolver limitação na mobilidade com diminuição da força, eles devem ser alongados diariamente e exercitar dentro de suas capacidades com um fisioterapeuta e, se necessário, um terapeuta ocupacional.

### Instruções ao paciente

O paciente deve ser aconselhado a usar uma pulseira de alerta médico.

Os pacientes que sobrevivem à síndrome de Stevens-Johnson ou à necrólise epidérmica tóxica devem evitar o uso do medicamento que iniciou a afecção.

Os pacientes devem evitar a exposição à luz solar e a queimaduras solares por pelo menos 1 ano para promover a cicatrização da pele, especialmente das áreas que foram afetadas pela erupção cutânea, vesículas ou descamação. Eles devem usar um creme hidratante hidrofílico.



## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>desidratação</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Na internação, o estado de hidratação do paciente precisa ser avaliado. Se apresentar estomatite, náuseas ou vômitos, provavelmente há desidratação. Além disso, dependendo da extensão da descamação da pele, o paciente pode estar perdendo líquidos através da superfície desnuda da pele.</p> <p>Caso os pacientes possam tomar líquidos por via oral, eles devem ser encorajados a fazê-lo. Caso contrário, deve ser administrada fluidoterapia IV, como a solução de Ringer lactato ou NaCl a 0.9%, para hidratar o paciente.</p> <p>Se o paciente tiver 15% a 20% da área total de superfície corporal (ATSC) ou mais com pele em descamação, ele deve receber fluidoterapia para queimaduras:</p> <p>2 a 4 mL de solução de Ringer lactato × kg de peso × % de ATSC para adultos e crianças &gt;14 anos de idade, &gt;40 kg; 3 mL de solução de Ringer lactato × kg de peso × % ATSC para crianças &lt;14 anos de idade, &lt;40 kg; e dextrose 5% em solução de Ringer lactato para lactentes &lt;10 kg.</p> <p>Cinquenta por cento do fluido calculado deve ser administrado nas primeiras 8 horas e o restante deve ser dividido ao longo das próximas 16 horas.</p> <p>Independente da quantidade calculada de fluidos para o paciente, a avaliação clínica da resposta do paciente é extremamente importante.</p> <p>A ressuscitação fluídica é monitorada pelo débito urinário. É importante que um adulto tenha um débito urinário de 0.5 mL/kg/hora (30-50 mL/hora) e crianças com &lt;30 kg tenham um débito de 1 mL/kg/hora. A ressuscitação fluídica deve ser elevada ou diminuída com base no débito urinário.<sup>[51]</sup></p>		
<b>pigmentação anormal da pele</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Um dermatologista deve ser consultado para o diagnóstico e recomendações.		
<b>síndrome compartimental aguda</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Essa complicação é rara, mas pode ocorrer nos membros ou no tronco. <sup>[98]</sup>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>infecção</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A perda da superfície cutânea expõe a derme e aumenta o risco de infecção. Os sinais vitais devem ser monitorados e fluidoterapia IV deve ser fornecida. A orofaringe e os lábios rachados precisam ser mantidos o mais limpo possível.</p> <p>Bandagens adesivas não devem ser usadas nas superfícies cutâneas expostas.</p> <p>Culturas de sangue, de escarro e da pele aberta devem ser realizadas e o tratamento deve ser administrado de acordo com as sensibilidades dos exames laboratoriais.</p> <p>Se a área descamada da pele estiver infectada, o desbridamento, a limpeza da área, antibióticos e troca de curativos são indicados.<sup>[51]</sup></p> <p>Os sinais vitais devem ser monitorados e fluidoterapia IV deve ser fornecida.</p> <p>A intubação e o suporte de ventilação mecânica devem ser fornecidos se necessário. O monitoramento com exames de radiografia torácica deve ser feito para informações sobre o processo de cicatrização.</p>		
<b>complicações oculares</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>As complicações oculares incluem conjuntivite pseudomembranosa, perda do canal lacrimal, ulcerações na córnea, uveíte anterior, dacriocistocele, ectrópio, triquíase e simbléfaro.</p> <p>Os relatos indicam que os pacientes tratados com transplante de membrana amniótica aplicado às margens das pálpebras, às conjuntivas das pálpebras e à superfície ocular durante a fase aguda da síndrome de Stevens-Johnson e da necrólise epidérmica tóxica têm um risco menor de complicações oculares significativas.<sup>[72]</sup></p> <p>Em brasileiros de ascendência parda ou europeia com síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica, o HLA-A*66:01 pode estar associado a complicações oculares graves; HLA-B*44:03 e HLA-C*12:03 podem ser marcadores dessas complicações em descendentes de europeus.<sup>[92]</sup></p> <p>Um oftalmologista deve ser consultado para o diagnóstico e recomendações.</p>		
<b>perda da lâmina ungueal</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Os leitos ungueais devem ser protegidos até que as lâminas ungueais se regenerem.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência hepática aguda</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Esta pode ser uma resposta aos medicamentos que o paciente está tomando ou uma resposta ao desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica. Dependendo da gravidade da síndrome de Stevens-Johnson ou da necrólise epidérmica tóxica, a resposta inflamatória produzida pelas citocinas como reação aos irritantes pode ser similar à resposta que ocorre na lesão térmica: fígado gorduroso, apoptose de hepatócitos e necrose. O mecanismo para a apoptose ainda não foi bem definido. A lesão necrótica pode ser o resultado de hipoperfusão ou de isquemia-reperfusão. A lesão hepática também pode ser uma parte da constelação de falência múltipla de órgãos, especialmente quando a sepse ocorre.[8] [9] [93]</p> <p>A enzimas devem ser monitoradas para determinar se o paciente está se recuperando e uma biópsia hepática deve ser realizada se necessário, com base na evolução do progresso durante a hospitalização.</p>		
<b>insuficiência renal aguda</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Ocorrem insultos renais que causam necrose tubular aguda e insuficiência renal como resultado da hipoperfusão ou de agentes farmacêuticos como antibióticos, dos quais os pacientes precisam, especialmente quando se tornam sépticos.</p> <p>A ureia e a creatinina devem ser monitoradas para determinar se o paciente está se recuperando e uma biópsia renal deve ser realizada se necessário, com base na evolução do progresso durante a hospitalização.[8] [9] [94]</p>		
<b>hipotermia</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Com a perda de 15% a 20% ou mais da ATSC através da descamação da pele, os pacientes perdem a capacidade termorregulatória da superfície cutânea. Eles se tornam hipotérmicos e necessitam de aquecimento externo. A hipotermia é prejudicial ao sistema circulatório, ao sistema de coagulação e à cicatrização de feridas. O aquecimento pode ser obtido aumentando-se a temperatura ambiente e usando cobertores plásticos infláveis preenchidos com ar quente ("Bair Huggers").</p>		
<b>sinéquia vaginal</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>As pacientes hospitalizadas devem ser consultadas com um ginecologista. Aquelas que ainda não atingiram a menopausa devem ser acompanhadas por seu médico e devem realizar um exame pélvico dentro de alguns meses após a alta hospitalar para descartar a possibilidade de sinéquia vaginal. As sinéquias vaginais não tratadas podem prejudicar as relações sexuais ou o parto normal.[2] [95]</p>		
<b>complicações pulmonares</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Houve aproximadamente 13 a 16 casos relatados de complicações pulmonares crônicas, as quais incluem bronquite, bronquiolite obliterante e bronquiectasia.[96]</p>		
<b>perfuração ureteral</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Essa é uma complicação rara.[97]</p>		

## Prognóstico

O prognóstico é o melhor quando:

- Os pacientes têm <50 anos de idade
- A área total de superfície corporal (ATSC) envolvida é baixa
- Os pacientes são transferidos para um centro de queimados
- Os pacientes não apresentam sepse
- Os pacientes não precisam de antibióticos.

Um estudo com pacientes pediátricos com síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica internados em um hospital dos EUA entre 2000 e 2007 relatou que 18% apresentaram uma recorrência da síndrome de Stevens-Johnson até 7 anos depois do episódio inicial e 47% apresentaram sequelas de longo prazo. A taxa de mortalidade foi mais baixa que a relatada em adultos.[\[88\]](#) [\[89\]](#)

Um estudo retrospectivo com 189 crianças com síndrome de Stevens-Johnson ao longo de um período de 29 anos na Tailândia relatou complicações em 20% delas.[\[90\]](#)

### Síndrome de Stevens-Johnson

A maioria dos pacientes se recupera, embora possam desenvolver algumas complicações oculares ou em órgãos, as quais são residuais à doença; a mortalidade é de 1% a 5%.

### Sobreposição síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica

A maioria dos pacientes se recupera, embora possam desenvolver algumas complicações oculares ou de origem em órgãos.

### Necrólise epidérmica tóxica

A maioria dos pacientes se recupera, embora possam desenvolver algumas complicações oculares ou em órgãos, as quais são residuais à doença; a mortalidade é de 25% a 35%.

Em um estudo multicêntrico com 199 pacientes com necrólise epidérmica tóxica, 64 vieram a óbito. Dos óbitos, um terço foi decorrente de sepse, um terço de falência múltipla de órgãos, 14% de complicações cardiopulmonares e 16% foram atribuídos a outras causas. Dos 135 sobreviventes, 66% foram para casa, 14% continuaram na reabilitação, 7.3% foram para uma instalação de cuidados intermediários e 7.3% retornaram para seu médico de referência.[\[91\]](#)

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### European guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology

**Publicado por:** European Dermatology Forum

**Última publicação em:**  
2017

#### UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults

**Publicado por:** British Association of Dermatologists

**Última publicação em:**  
2016

### Internacional

#### Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an Indian perspective

**Publicado por:** The Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists

**Última publicação em:**  
2016

## Recursos online

1. [Wallace rule of 9s](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:475-493. [Resumo](#)
- Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:10-16. [Resumo](#)
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1):92-6. [Resumo](#)
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part I: introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:173. [Resumo](#)
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part II: prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:187. [Resumo](#)
- Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:272-276. [Resumo](#)
- Gregory DG. New grading system and treatment guidelines for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 2016;123:1653-1658. [Resumo](#)

## Referências

1. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child*. 1922;24:526-533.
2. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:475-493. [Resumo](#)
3. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33:10-16. [Resumo](#)
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85. [Resumo](#)
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1):92-6. [Resumo](#)

6. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Maldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138:1019-1024. [Resumo](#)
7. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68:355-361. [Resumo](#)
8. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part I: introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:173. [Resumo](#)
9. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part II: prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:187. [Resumo](#)
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333:1600-1608. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, et al. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1670-1674. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:49-54. [Resumo](#)
13. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64:1134-1138. [Resumo](#)
14. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):1012-9. [Resumo](#)
15. Yip VL, Alfirevic A, Pirmohamed M. Genetics of immune-mediated adverse drug reactions: a comprehensive and clinical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:165-175. [Resumo](#)
16. Chang CC, Too CL, Murad S, et al. Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol*. 2011;50:221-224. [Resumo](#)
17. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*. 2010;59:325-332. [Resumo](#)
18. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94:324-328. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Ueta M, Sawai H, Sotozono C, et al. IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1538-1545. [Resumo](#)



20. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. Clin Pharmacol Ther. 2013;93:153-158. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Kongpan T, Mahasirimongkol S, Konyoung P, et al. Candidate HLA genes for prediction of co-trimoxazole-induced severe cutaneous reactions. Pharmacogenet Genomics. 2015;25:402-411. [Resumo](#)
22. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, et al. Association of HLA-B\*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. J Pharm Pharm Sci. 2015;18:68-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Nethercott JR, Choi BC. Erythema multiforme (Stevens Johnson syndrome) chart review of 123 hospitalized patients. Dermatologica. 1985;171:383-396. [Resumo](#)
24. Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox fact sheet - information for clinicians: adverse reactions following smallpox vaccination. 2008. <http://emergency.cdc.gov>.
25. Morantz C. CDC releases guidelines for treating adverse reactions to smallpox vaccination. Am Fam Physician. 2003;67:1827, 1829-1830, 1833-1834. [Resumo](#)
26. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. Pediatrics. 2009;123:e297-e304. [Resumo](#)
27. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, et al. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol. 2003;83:1-9. [Resumo](#)
28. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, et al. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. J Antimicrob Chemother. 2008;62:879-888. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. Drug Saf. 2005;28:917-924. [Resumo](#)
30. Layton D, Marshall V, Boshier A, et al. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. Drug Saf. 2006;29:687-696. [Resumo](#)
31. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, et al. Telaprevir-related dermatitis. JAMA Dermatol. 2013;149:152-158. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Mufaddel A, Osman OT, Almugaddam F. Adverse cutaneous effects of psychotropic medications. Exp Rev Dermatol. 2013;8:681-692.
33. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroScar Study. J Invest Dermatol. 2008;128:35-44. [Resumo](#)

34. Irazabal MP, Martin LM, Gil LA, et al. Tranexamic acid-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother*. 2013;47:e16. [Resumo](#)
35. Tremblay L, de Chambrun GP, De Vroey B, et al. Stevens-Johnson syndrome with sulfasalazine treatment: report of two cases. *J Crohns Colitis*. 2011;5:457-460. [Resumo](#)
36. Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, et al. Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs*. 2014;25:225-234. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Mawson AR, Eriator I, Karre S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): could retinoids play a causative role? *Med Sci Monit*. 2015;21:133-143. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Paul C, Wolkenstein PC, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996;134:710-714. [Resumo](#)
39. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol*. 2000;119:225-230. [Resumo](#)
40. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2006;155:722-728. [Resumo](#)
41. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282:490-493. [Resumo](#)
42. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14:1343-1350. [Resumo](#)
43. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*. 2003;162:1515-1520. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012;166:575-600. [Resumo](#)
45. Vern-Gross TZ, Kowal-Vern A. Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis syndrome in patients undergoing radiation therapy: a literature review. *Am J Clin Oncol*. 2014;37:506-513. [Resumo](#)
46. Demiral AN, Yerebakan O, Simsir V, et al. Amifostine-induced toxic epidermal necrolysis during radiotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32:477-479. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2014;42:118-128. [Resumo](#)
48. Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obst*. 1944;79:352-358.

49. Wachtel TL, Berry CC, Wachtel EE, et al. The inter-rater reliability of estimating the size of burns from various burn area chart drawings. *Burns*. 2000;26:156-170. [Resumo](#)
50. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, et al. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res*. 2008;29:141-146. [Resumo](#)
51. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II - assessment and resuscitation. *BMJ*. 2004 Jul 10;329(7457):101-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Sekula P, Liss Y, Davidovici B, et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR Study. *J Burn Care Res*. 2011;32:237-245. [Resumo](#)
53. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:272-276. [Resumo](#)
54. George SM, Harrison DA, Welch CA, et al. Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2008;12(suppl 1):S1-S10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Imahara SD, Holmes JH, Heimbach DM, et al. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *J Burn Care Res*. 2006;27:270-275. [Resumo](#)
56. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong T, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:28-36. [Resumo](#)
57. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:693. [Resumo](#)
58. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:709. [Resumo](#)
59. Baba M, Karakas M, Aksunger VL, et al. The anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:399-401. [Resumo](#)
60. Centers for Disease Control and Prevention. Toxic syndrome description: vesicant/blister agent poisoning. April 2013. <http://www.emergency.cdc.gov> (last accessed 23 September 2017). [Texto completo](#)
61. Sehgal V, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol*. 2006; 45:897-908. [Resumo](#)
62. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013; 168:726-732. [Resumo](#)

63. Thienvibul C, Vachiramon V, Chanprapaph K. Five-year retrospective review of acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Res Pract*. 2015;2015:260928. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Chung WH, Shih SR, Chang CF, et al. Clinicopathologic analysis of coxsackievirus A6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions. *J Infect Dis*. 2013;208:1968-1978. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:514-522. [Resumo](#)
66. 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;34:1235-1244. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Herndon DN, ed. Total burn care. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012.
68. Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? *J Burn Care Res*. 2010;31:100-104. [Resumo](#)
69. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol*. 2015;54:108-115. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Aires DJ, Fraga G, Korentager R, et al. Early treatment with nonsucrose intravenous immunoglobulin in a burn unit reduces toxic epidermal necrolysis mortality. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:679-684. [Resumo](#)
71. Enk A, Hadaschik E, Eming R, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15:228-241. [Resumo](#)
72. Gregory DG. New grading system and treatment guidelines for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 2016;123:1653-1658. [Resumo](#)
73. Saffle R, Hildreth M. Metabolic support of the burned patient. In: Herndon DN, ed. Total burn care. 2nd ed. New York: W.B. Saunders; 2002:271-287.
74. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol*. 2016;174:1194-1227. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:603-625. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:458-461. [Resumo](#)

77. Bamichas G, Natse T, Christidou F, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher*. 2002;6:225-228. [Resumo](#)
78. 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. [Resumo](#)
79. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*. 2000;48:473-478. [Resumo](#)
80. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, et al. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:941-947. [Resumo](#)
81. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010;163:847-853. [Resumo](#)
82. Giudice G, Maggio G, Bufano L, et al. Management of toxic epidermal necrolysis with plasmapheresis and cyclosporine A: our 10 years' experience. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5:e1221. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:778-786. [Resumo](#)
84. Satake Y, Higa K, Tsubota K, et al. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2011;118:1524-1530. [Resumo](#)
85. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:e447-e453. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, et al. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:420-421. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Scott-Lang V, Tidman M, McKay D. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:532-534. [Resumo](#)
88. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128:723-728. [Resumo](#)
89. Del Pozzo-Magaña BR, Lazo-Langner A. Stevens Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a literature review of current treatments. *EMJ Dermatol*. 2016;4:83-89. [Texto completo](#)
90. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Stevens-Johnson syndrome in Thai children: a 29-year study. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(suppl 3):85-90. [Resumo](#)
91. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil*. 2002;23:87-96. [Resumo](#)

92. Wakamatsu TH, Ueta M, Tokunaga K, et al. Human leukocyte antigen class I genes associated with Stevens-Johnson syndrome and severe ocular complications following use of cold medicine in a Brazilian population. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:355-360. [Resumo](#)
93. Jeschke MG, Finnerty CC. The hepatic response to a thermal injury. In: Herndon DN, ed. *Total burn care*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012:301-312.
94. Gorman J, Fagan SP. Renal failure in association with thermal injuries. In: Herndon, DN, ed. *Total burn care*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012:369-376.
95. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4:81-85. [Texto completo](#)
96. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol.* 2006;33:616-622. [Resumo](#)
97. Baccaro LM, Sakharpe A, Miller A, et al. The first reported case of ureteral perforation in a patient with severe toxic epidermal necrolysis syndrome. *J Burn Care Res.* 2014;35:e265-e268. [Resumo](#)
98. Kamal T, Elnikety S, Mashaly H, et al. Acute compartment syndrome of the forearm as a rare complication of toxic epidermal necrolysis: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:84. [Texto completo](#)  
[Resumo](#)



## Imagens



*Figura 1: Síndrome de Stevens-Johnson: perda epidérmica nas solas dos pés*

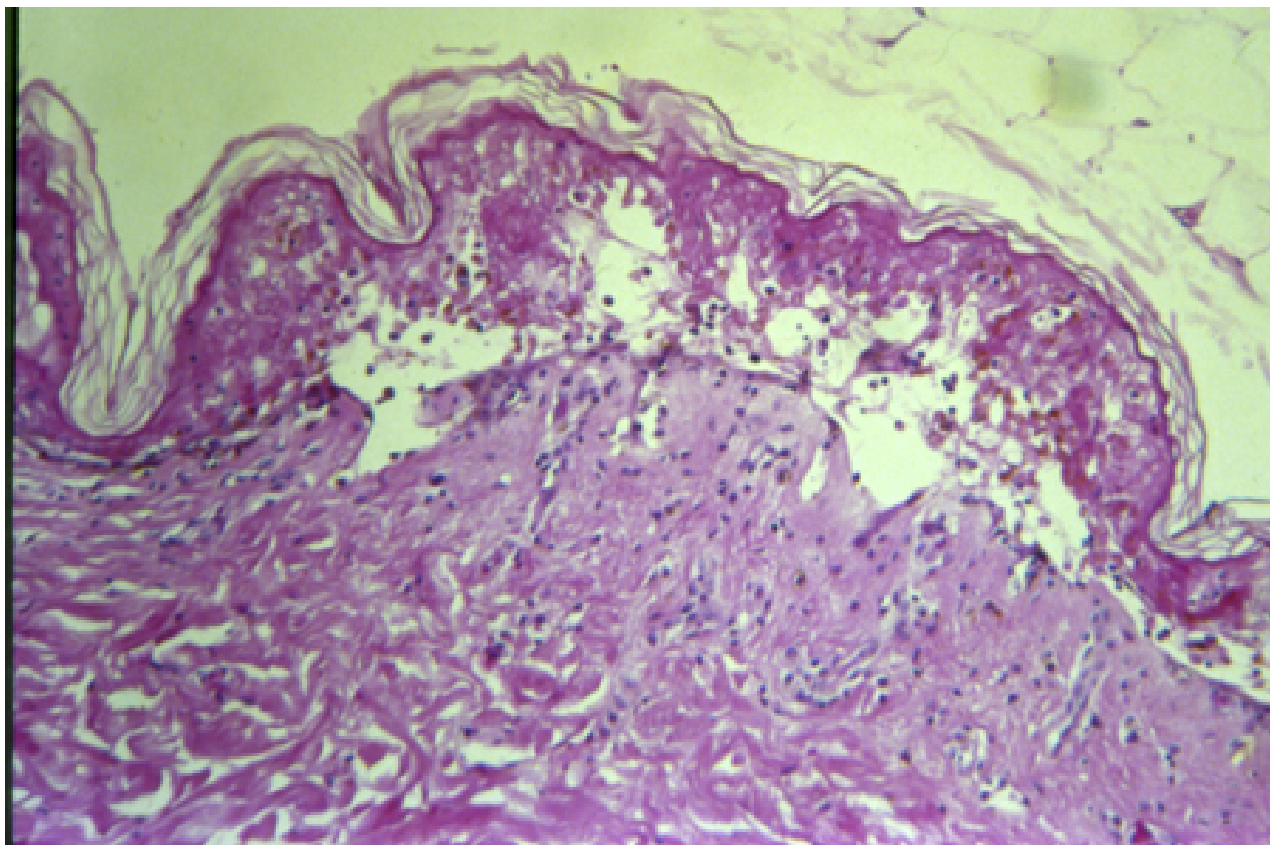
*Do acervo pessoal do Dr. A. Kowal-Vern*



*Figura 2: Necrólise epidérmica tóxica com perda epidérmica, envolvimento ocular e ectima gangrenoso*

*Do acervo pessoal do Dr. A. Kowal-Vern*





*Figura 3: Histopatologia da síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica*

*Do acervo pessoal do Dr. A. Kowal-Vern*



*Figura 4: Síndrome de Stevens-Johnson: lesões-alvo e perda epidérmica*

*Do acervo pessoal do Dr. A. Kowal-Vern*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Areta Kowal-Vern, MD**

---

Assistant Professor

Department of Surgery, Rush University Medical Center, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: AK-V has received compensation for reviewing manuscripts for Rubriq from Research Square on a variety of topics, including erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. She is also a manuscript reviewer for several journals, without remuneration.

### // Colegas revisores:

#### **Barbara A. Latenser, MD**

---

Director Burn Unit

Department of Surgery, University of Iowa Hospitals, Iowa City, IA

DIVULGAÇÕES: BAL declares that she has no competing interests.

#### **Tina Palmieri, MD**

---

Assistant Chief of Burns

Shriners Hospital, UC Davis, Sacramento, CA

DIVULGAÇÕES: TP declares that she has no competing interests.

#### **Venkat Gudi, MB BS**

---

Consultant Dermatologist

Department of Dermatology, West Suffolk Hospital, Bury St. Edmunds, UK

DIVULGAÇÕES: VG declares that he has no competing interests.