



Abordagem cutânea na necrólise epidérmica tóxica

Cutaneous approach in toxic epidermal necrolysis

FRANCISCO CARLOS SANTOS NETO ^{1*}
PEDRO SALOMÃO PICCININI ¹
JEAN MIGUEL ANDARY ¹
LUCAS DAL POZZO SARTORI ¹
LUCAS TOMKOWSKI CANCIAN ¹
CARLOS OSCAR UEBEL ^{1,2,3}
MILTON PAULO DE OLIVEIRA ^{1,2}

Instituição: Hospital São Lucas, Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul,
Porto Alegre, RS, Brasil.

Artigo submetido: 3/12/2015.
Artigo aceito: 10/4/2016.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2017RBCP0018

■ RESUMO

Introdução: Necrólise epidérmica tóxica é uma erupção mucocutânea aguda grave, geralmente induzida por medicamentos, associada a alta taxa de morbidade e mortalidade. Os cuidados com as lesões mucosas e cutâneas e a abordagem multidisciplinar são muito importantes para o prognóstico e sequelas futuras. **Objetivos:** Discutir os principais aspectos dessa síndrome por meio da revisão de literatura, ilustrada por um caso clínico. **Métodos:** Revisão de literatura utilizando bases de dados *on-line* PubMed e Scielo. Incluímos artigos em língua inglesa, portuguesa, francesa e espanhola, e ilustração com caso clínico pediátrico. Termos procurados foram “*toxic epidermal necrolysis*”, “*Stevens-Johnson overlap*”, “necrólise epidérmica tóxica”, “síndrome Stevens-Johnson”. **Resultados:** Apresentamos dados para guiar o manejo de pacientes com necrólise epidérmica tóxica para cirurgias plásticas, pediatras, intensivistas, dermatologistas e emergencistas. O caso tratado teve evolução favorável, sem sequelas cutâneas. **Conclusão:** O alto nível de suspeição é imprescindível para um diagnóstico e estratificação de risco adequados e instituição precoce de medidas de suporte, e o tratamento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar treinada para reduzir sequelas e mortalidade.

Descritores: Dermatologia; Exantema; Síndrome de Stevens-Johnson; Procedimentos cirúrgicos operatórios; Criança.

¹ Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, São Paulo, SP, Brasil.

³ International Society of Aesthetic Plastic Surgery, Porto Alegre, RS, Brasil.

■ ABSTRACT

Introduction: Toxic epidermal necrolysis is a severe acute mucocutaneous condition usually induced by drugs associated with a high rate of morbidity and mortality. The care of the mucous lesions and skin and a multidisciplinary approach are very important for the prognosis and future sequelae. **Objectives:** To discuss the main aspects of this syndrome through a literature review illustrated by a clinical case. **Methods:** Review of the literature using the PubMed and SciELO online databases was performed. Articles in English, Portuguese, French, and Spanish were included and illustrated with a pediatric clinical case. The keywords used were as follows: “toxic epidermal necrolysis,” “Stevens-Johnson overlap,” “necrólise epidérmica tóxica,” and “síndrome Stevens-Johnson.” **Results:** We presented data to guide the management of patients with toxic epidermal necrolysis for plastic surgeons, pediatricians, intensivists, dermatologists, and emergency physicians. The case treated had a favorable disease course without sequelae. **Conclusion:** A high level of suspicion is necessary for an adequate diagnosis and risk stratification, and early support measures and treatment should be performed by a multidisciplinary team trained to minimize damage and mortality.

Keywords: Dermatology; Exanthema; Stevens-Johnson Syndrome; Surgical Procedures; Child.

INTRODUÇÃO

Necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma erupção mucocutânea aguda grave, geralmente induzida por medicamentos, associada a alta taxa de morbidade e mortalidade¹.

A morte de queratinócitos na junção dermoepidérmica geralmente tem início entre uma a três semanas após a exposição ao medicamento e pode ser precedida por pródromos virais como febre e mialgias². Os cuidados com as lesões mucosas e cutâneas e a abordagem multidisciplinar são muito importantes para o prognóstico e prevenção de sequelas futuras².

Neste artigo, apresentamos uma revisão de literatura atualizada sobre cuidados em NET, com um enfoque nos aspectos de cuidados cutâneos. Com estratificação e cuidados de suporte adequados, é possível uma redução da morbidade e mortalidade.

OBJETIVOS

Discutir os principais aspectos da NET por meio de revisão de literatura, ilustrada por um caso clínico em paciente pediátrico, salientando a necessidade de estratificação de risco, cuidados de suporte em centro de tratamento intensivo (CTI) de maneira precoce (preferencialmente em um centro especializado em pacientes queimados), e o manejo por equipe

multidisciplinar como estratégias para se obter melhores desfechos nestes pacientes.

MÉTODOS

Revisão de literatura utilizando bases de dados *on-line* PubMed e SciELO. Incluímos artigos em língua inglesa, portuguesa, francesa e espanhola, e ilustração com caso clínico pediátrico. Termos procurados foram “*toxic epidermal necrolysis*”, “*Stevens-Johnson overlap*”, “*necrólise epidérmica tóxica*”, “*síndrome Stevens-Johnson*”.

APRESENTAÇÃO DE CASO

Paciente masculino, branco, de 10 meses de idade, foi encaminhado de um hospital comunitário com suspeita de síndrome de Stevens Johnson (SJS). Não havia história de comorbidades, e a gestação havia ocorrido sem intercorrências. Não havia história familiar de reações alérgicas a medicamentos, ou quadros de SJS/NET. Na chegada, a mãe do paciente relatava história de aproximadamente um mês de sintomas do tipo infecção de vias aéreas superiores (IVAS), com coriza hialina, febre baixa e tosse. O paciente havia sido tratado por pediatra com ibuprofeno, paracetamol, hidroxizina e finalmente azitromicina. Evoluiu com eritema perioral e em região malar (Figura 1), além de febre até 38,6°C.



Figura 1. Início das lesões cutâneas em face.

Foi encaminhado ao Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS), em Porto Alegre, RS. Com piora do quadro, no segundo dia de internação foi transferido por via aérea à unidade de tratamento intensivo (UTI) pediátrico de nossa instituição. Todos os culturais foram negativos. Sorologias anti-SSA, anticorpos anti-DNA, Anti-Sm, Fator Reumatoide, autoanticorpos antinucleares, toxoplasmose IgM e IgG, complemento hemolítico total, anticorpos antiparvovírus B19 IgG e IgM, e para rotavírus foram todos negativos. Anticorpos contra herpes IgG (6,26), IgG contra CMV (73) e IgG contra EBV (10,46) foram reagentes.

O Serviço de Cirurgia Plástica da PUC/RS conduziu os cuidados com as lesões. Na avaliação inicial da equipe, apresentava lesões eritemato-descamativas e bolhas disseminadas, acometendo aproximadamente 90% da superfície corporal, incluindo mucosa oral e glândula (Figuras 2-4). Conjuntiva ocular foi poupada do acometimento. Não havia sinais infecciosos nas lesões. O laudo anatomopatológico revelou acantose, discreta, queratinócitos necróticos esparsos, orto e paraceratose e mínimo infiltrado linfocitário perivascular superficial e ausência de lesão bolhosa na amostra.

Com base no quadro, foram realizados curativos com gaze petrolada coberta com apósitos absorptivos de algodão. A troca de curativo foram programadas a cada 48 horas, sob sedação, com lavagem abundante das feridas e nova cobertura com curativos até reepitelização completa. Não houve sinais infecciosos cutâneos durante a evolução do caso.

RESULTADOS

Os cuidados precoces e bem conduzidos levaram ao desfecho favorável do caso, mesmo com alto índice



Figura 2. Acometimento cutâneo e da mucosa genital, com descamação cutânea.



Figura 3. Sinal de Nikolsky (disjunção derme-epidérmica) em região plantar.

de mortalidade para essa extensão de acometimento cutâneo. Não houve sequelas, cicatrizes ou alterações de pigmentação cutâneas que estigmatizassem o paciente.

DISCUSSÃO

Em 1956, Alan Lyell cunhou o termo necrólise ao descrever quatro pacientes em que havia o diagnóstico



Figura 4. Aspecto das lesões bolhosas em membro inferior.

patológico de necrose da epiderme, caracterizado clinicamente por epidermólise disseminada, uma descamação da epiderme com subsequente formação de bolhas, esfoliação, ou ambos. Amplas áreas de pele haviam descamado, deixando uma base crua e desnudada. Uma reação febril tóxica de curta duração, associada a uma aparência de pele escaldada, havia precedido a necrólise epidérmica.

Lyell nomeou a condição de NET, e suspeitou que havia uma toxina circulante específica que danificava a epiderme^{1,3}. O achado patológico característico é a descamação epidérmica por apoptose de queratinócitos^{2,3}. Níveis séricos de fator de necrose tumoral-alfa, interleucinas (IL)-2 e IL-6 e proteína C reativa estão geralmente elevados, porém não são utilizados de forma rotineira no diagnóstico de SJS⁴.

A separação da epiderme da derme resulta na formação de bolhas e descamação da epiderme⁵. Apesar de rara, com uma incidência de 2 por milhão por ano^{6,7}, possui uma mortalidade alta, de cerca de 30%^{7,8}. A condição é mais comum em pacientes com HIV-1, lúpus eritematoso sistêmico, e pacientes submetidos a transplante de medula óssea^{1,4,5}.

No espectro de doenças dermatológicas descamativas, a SJS se define por lesões em até 10% da superfície corporal total, com uma mortalidade de 1-5%; a síndrome de *overlap/sobreposição* SJS-NET, quando há descamação >10-30% da superfície corporal total (SCT), e NET, quando há acometimento >30% da superfície corporal, com uma mortalidade de 25-30%. A causa mais comum de morte é sepse com falência múltipla de órgãos, com morbidade adicional relacionada a hemorragia gastrointestinal, embolia pulmonar, infarto agudo do miocárdio, e edema pulmonar⁹⁻¹¹.

Os medicamentos mais implicados na etiopatogenia da NET são: alopurinol, anticonvulsivantes aromáticos, antibióticos sulfonamidas e anti-inflamatórios não esteroidais⁵. A exposição ao medicamento geralmente precede em uma a duas semanas os sintomas, mas pode ser tão breve quanto 48 horas¹²⁻¹⁴.

Estes medicamentos podem estimular o sistema imune ao se ligarem diretamente ao complexo de histocompatibilidade maior (MHC) e receptores em células T, resultando em uma população específica de células T citotóxicas direcionadas a matar os queratinócitos, direta e indiretamente¹².

Múltiplos alelos diferentes de antígeno leucocitário humano (HLA) têm sido associados com um aumento de risco de desenvolvimento de NET quando pacientes são expostos a diferentes medicamentos. A medicação mais fortemente associada é a carbamazepina^{9,15}, a ponto de a FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, recomendar *screening* genético em todos pacientes receitados carbamazepina⁹.

Clinicamente, a síndrome se apresenta com febre e sintomas gripais um a três dias antes das lesões mucocutâneas. As lesões cutâneas começam mal definidas como máculas coalescentes ou eritema difuso. As lesões iniciam na face e tórax antes de se espalharem pelo resto do corpo e geralmente são simétricas. Sinal de Nikolsky (desprendimento da pele com leve fricção) pode estar presente^{5,16}. Outro sinal característico é o sinal de Asboe-Hansen (leve pressão sobre uma bolha provoca o descolamento lateral da epiderme)⁷.

Lesões da mucosa oral e vermelhão estão quase sempre presentes e podem preceder as lesões cutâneas. O envolvimento ocular ocorre em mais de 80% dos casos e a conjuntivite com descarga purulenta é a manifestação mais frequente. Uretrite pode se desenvolver em até 2/3 dos casos, causando retenção urinária^{5,7}.

O diagnóstico definitivo depende de exame anatomopatológico de biópsia de pele, que demonstra necrose epidérmica e um infiltrado leve ou ausente na derme papilar, composto principalmente por linfócitos e macrófagos^{3,8}. A patogênese exata é ainda obscura, mas alguns pontos na sequência de eventos moleculares e celulares que levam a NET foram elucidados.

As lesões contêm linfócitos T CD8 específicos para cada medicação, que exibem citotoxicidade contra queratinócitos^{17,18}. Os efeitos citotóxicos destas células T CD8 são mediados por diversos mediadores solúveis, como granulínsina e outros compostos. A pouca celularidade do infiltrado dérmico comparado a outras doenças inflamatórias aponta para um possível papel de mecanismos como apoptose indireta de queratinócitos através de contato molecular específico^{14,15}.

Uma escala para avaliação da gravidade da doença e predição de mortalidade em pacientes com NET aguda foi desenvolvida - *Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis* (SCORTEN). Essa escala atribui um ponto para cada uma de sete variáveis: (1) idade >40 anos; (2) frequência cardíaca (FC) >120 batimentos por minuto (bpm); (3) neoplasia maligna associada; (4) destacamento epidérmico de mais de 10% de SCT no primeiro dia; (5)

ureia > 28 mg/dL; (6) glicose > 252 mg/dL; e (7) bicarbonato < 20 mEq/L. A mortalidade aumenta de 3,2% em um paciente com 0-1 ponto até 35,3% para um paciente com 3 pontos e 90% para pacientes com >5 pontos. A acurácia na predição de mortalidade do SCORTEN já foi validada em outros estudos desde o original; o teste deve ser aplicado no dia 1 e 3 pós-internação para otimizar o seu valor preditivo^{9-11,19}.

Não há um padrão-ouro para o tratamento das feridas. Os pacientes devem ser referenciados para um centro de queimados. Epiderme desvitalizada deve ser removida e desbridamentos agressivos, evitados. Curativos não aderentes, biológicos ou sintéticos, são usados^{6,7}.

A ferida deve ser monitorizada para infecções, já que seu aparecimento é comum e uma grande causa de mortalidade nesses pacientes. Os germes mais frequentes são especialmente os gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*. Profilaxia com antibióticos não demonstrou melhora na sobrevida^{19,20} e não deve ser realizada.

Pacientes que sobrevivem à fase aguda possuem uma sobrevida reduzida, com um estudo mostrando uma sobrevida de 65% em 5 anos. Nessa análise, fatores preditores de maior risco de morte após alta hospitalar incluíam maior idade, SCORTEN entre 3-6, >1 comorbidade, um retardo > 5 dias entre início de NET e internação em uma unidade de queimados, e maior acometimento de SCT²¹.

Em estudo que analisou características histológicas de NET, a densidade do infiltrado dérmico, e gravidade de necrose epidérmica como possíveis preditores de mortalidade, não houve correlação com aumento de mortalidade durante a hospitalização inicial^{6,8}. O nível sérico de bicarbonato < 20 mmol/L foi associado a uma mortalidade 40 vezes maior em pacientes com descamação epidérmica > 30% SCT, sendo o melhor preditor de mortalidade em NET^{20,22}.

Sobreviventes de NET possuem um elevado risco de sequelas, incluindo cicatrizes, lesões oculares, despigmentação, complicações dentais, geniturinárias, e doença pulmonar. As complicações oculares são as mais comuns, ocorrendo em 20-84% dos pacientes, incluindo síndrome "sicca", fotofobia, sensação de corpo estranho arenoso no olho, simbléfaro, cicatrizes e xerose corneanas, cegueira, redução de acuidade visual e fibrose subconjuntival. Síndrome do olho seco é a mais comum complicação ocular, podendo ocorrer mesmo em pacientes sem acometimento ocular agudo.

Dessa forma, é recomendada consultoria oftalmológica precoce em todos os casos de NET, especialmente em pacientes menores de 18 anos de idade, dado os piores desfechos oftalmológicos vistos nesses pacientes^{6,23-25}. O SCORTEN não está relacionado à gravidade do acometimento ocular, e o uso de terapêutica

imunomoduladora, como corticosteroides sistêmicos, imunoglobulina intravenosa (IGIV) ou a combinação de ambos não parece melhorar os desfechos oftalmológicos^{26,27}.

Perda de pigmentação cutânea é comum após NET, podendo levar anos para resolver. Outras sequelas cutâneas incluem cicatrizes, onicólise e onicodistrofia, que geralmente resolvem dentro de alguns meses, e a perda de unhas, afinamento de cabelo do couro cabeludo, e prurido. O processo de reepitelização se torna mais rápido com desbridamento das áreas de epiderme desvitalizada e cobertura das áreas desnudadas com curativos biossintéticos biológicos, de prata, ou impregnados de antibiótico. complicações dentárias incluem desconforto oral, xerostomia, redução do fluxo de saliva, aumento da acidez salivar, doença periodontal, inflamação gengival e sinéquias. Outras complicações incluem respiratórias, como tosse crônica, sinusite, e estenose laríngea, em até 19% dos pacientes²⁰.

Em estudo recente, necrose de toda a profundidade epidérmica foi associada à mortalidade, mas não foi um preditor independente de morte baseado no valor SCORTEN. A gravidade do infiltrado dérmico não se associou com mortalidade hospitalar⁸. Uma diretriz europeia recomenda o uso precoce de imunoglobulina intravenosa (IVIG) após o diagnóstico de NET (recomendação grau C)²⁸, baseada principalmente em um estudo retrospectivo multicêntrico que demonstrou que 88% dos pacientes sobreviveram com uso de IVIG, uma taxa bastante superior ao esperado^{13,26}.

O cuidado das lesões cutâneas deve ser feito em um centro com equipe habilitada para tratamento de queimados, uma vez que seu adequado manejo reduz o número de complicações infecciosas.

A disponibilidade de uma equipe multidisciplinar com oftalmologistas, uro/ginecologistas, intensivistas, dermatologistas, cirurgiões plásticos, entre outros, é indispensável para boa condução e desfecho do caso, reduzindo as taxas de sequelas e mortalidade.

CONCLUSÃO

A NET é uma doença de grave prognóstico e que deve ser prontamente reconhecida. Para isso, o médico deve conhecer suas manifestações e manter um alto nível de suspeição. Com diagnóstico precoce, estratificação de risco pelo SCORTEN e instituição de cuidados adequados, a mortalidade pode ser reduzida e sequelas, mitigadas.

COLABORAÇÕES

FCSN Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.

- PSP** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- JMA** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- LPS** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- LTC** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- COU** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.
- MPO** Análise e/ou interpretação dos dados; análise estatística; aprovação final do manuscrito; concepção e desenho do estudo; realização das operações e/ou experimentos; redação do manuscrito ou revisão crítica de seu conteúdo.

REFERÊNCIAS

1. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;351(9113):1417-20. PMID: 9593426 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11369-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11369-1)
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68(11):355-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x>
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006;55(1):9-16. PMID: 17075281 DOI: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.55.9>
4. Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):292-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000300012>
5. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):181-200. PMID: 17224365 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.048>
6. Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, Roujeau JC, et al. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(2):e29-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.007>
7. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):630-5. PMID: 22285617 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.014>
8. 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(2):187e1-16.
9. Oliveira FL, Silveira LK, Morais TS, Serra MCVF. Necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens Johnson: atualização. *Rev Bras Queimaduras*. 2012;11(1):26-30.
10. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res*. 2008;29(1):141-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0b013e31815f3865>
11. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol*. 2004;140(7):890-2. PMID: 15262712 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.140.7.890>
12. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):995-1003. PMID: 22169256 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.09.029>
13. Comparin C, Hans Filho G, Takita LC, Costa Nde C, Nascimento RA, Nanni Lde O. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin: a series of three cases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):477-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962012000300022>
14. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, 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(1):35-44. PMID: 17805350 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>
15. Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1266-76.e11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.013>
16. Criado PR, Criado RFJ, Vasconcelos C, Ramos RO, Gonçalves AC. Reações cutâneas graves adversas a drogas - aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - Anafilaxia e reações anafilactóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell). *An Bras Dermatol*. 2004;79(4):471-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962004000400009>
17. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3. PMID: 9774279 DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.282.5388.490>
18. Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2002;118(4):728-33. PMID: 11918724 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x>
19. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, 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(2):87-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004630-200203000-00004>
20. Quirke KP, Beck A, Gamelli RL, Mosier MJ. A 15-year review of pediatric toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res*. 2015;36(1):130-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BCR.0000000000000208>
21. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res*. 2006;27(1):26-33. PMID: 16566534 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bcr.0000194268.01514.f8>
22. Yeong EK, Lee CH, Hu FC, M Z W. Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *J Intensive Care Med*. 2011;26(4):250-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066610390466>

23. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Med.* 2008;14(12):1343-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1884>
24. Brinca A, Andrade P, Xavier MM, Gonçalo M, Figueiredo A. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica - Casuística de 10 Anos. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2011;69(3):403-12.
25. Heng JS, Malik N, Joshi N, Hayes M, Jones I, Fuller LC, et al. Severity of acute ocular involvement is independently associated with time to resolution of ocular disease in toxic epidermal necrolysis patients. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):251-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305506>
26. Kim DH, Yoon KC, Seo KY, Lee HS, Yoon SC, Sotozono C, et al. The role of systemic immunomodulatory treatment and prognostic factors on chronic ocular complications in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology.* 2015;122(2):254-64. PMID: 25262319 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.013>
27. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, Arnoldo BD, Blomquist PH. Ophthalmic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis and Relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(4):505-10e1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.026>
28. Enk A; European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009;19(1):90-8.

Autor correspondente:*Francisco Carlos Santos Neto**

Av. Ipiranga, 6690, sala 220 - Jardim Botânico - Porto Alegre, RS, Brasil

CEP 90610-000

E-mail: chicosantosneto@gmail.com