

Doi: <https://doi.org/10.37497/JMRReview.v3i00.69>

## SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON SECUNDÁRIA AO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL EM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

*Stevens-Johnson syndrome secondary to the use of non-steroidal anti-inflammatory in a pediatric patient: case report*

Karen Yumi Ono<sup>1</sup>, Marielle Marchi Rossini<sup>2</sup>, Barbara Helena da Silva Santos<sup>3</sup>, Priscilla Guerra Moura<sup>4</sup>

<sup>1-4</sup>Serviço de Pediatria. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF), Bragança Paulista - SP.

### Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação cutânea grave associada principalmente a medicamentos e infecções, caracterizada por necrose e descolamento da epiderme e mucosas. A SSJ afeta menos de 10% da área de superfície corporal (ASC), enquanto a necrólise epidérmica tóxica (NET) afeta mais de 30%, com casos intermediários classificados como SSJ/NET. Os medicamentos são os desencadeantes mais comuns, embora infecções como pneumonia por *Mycoplasma* também possam causar a doença. A etiopatogenia envolve reações de hipersensibilidade tipo IV mediadas por células T, com a granulína sendo um mediador importante da apoptose dos queratinócitos. Clinicamente, a SSJ apresenta sintomas prodrômicos seguidos por lesões cutâneas e mucosas. As taxas de incidência variam por região, com maior prevalência em mulheres, e a mortalidade aumenta com a gravidade da doença. **Objetivo:** Relatar um caso de SSJ secundária ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em um paciente pediátrico. **Método:** Trata-se do relato de caso único de um paciente de 5 anos de idade atendido no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. **Relato do Caso:** Este trabalho descreveu uma menina de 5 anos de idade que desenvolveu SSJ um dia após a utilização de nimesulida, que apresentava lesões bolhosas com halo eritematoso especialmente em palmas e plantas dos pés, além de lesões esparsas em tórax, membros superiores e face, além de acometimento de lábios, mucosa oral, e conjuntivite bilateral. A paciente foi tratada com metilprednisolona (3 mg/kg/dia) e imunoglobulina na dose de 2g/kg dose única, além de oxacilina e tobramicina colírio devido infecção secundária, evoluindo com remissão total do quadro sem sequelas. **Conclusão:** A utilização de corticosteroide e imunoglobulina, além do tratamento com antibiótico devido complicação secundária reverteu completamente o quadro de SSJ apresentado pela paciente descrita, sendo um esquema terapêutico adequado para futuros casos semelhantes ao aqui apresentado

**Palavras-chave:** Reação Imunológica, AINES, Pediatria, Reações Adversas, Síndrome de Stevens-Johnson.

### Abstract

**Background:** Stevens-Johnson Syndrome (SJS) is a severe skin reaction associated mainly with drugs and infections, characterized by necrosis and detachment of the epidermis and mucous membranes. SJS affects less than 10% of the body surface area (BSA), while toxic epidermal necrolysis (TEN) affects more than 30%, with intermediate cases classified as SJS/TEN. Medications are the most common triggers, although infections such as *Mycoplasma* pneumonia can also cause the disease. The etiopathogenesis involves type IV hypersensitivity reactions mediated by T cells, with granulysin being an important mediator of keratinocyte apoptosis. Clinically, SJS presents with prodromal symptoms followed by skin and mucosal lesions. Incidence rates vary by region, with a higher prevalence in women, and mortality increases with the severity of the disease. **Aim:** To report a case of SJS secondary to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in a pediatric patient. **Method:** This is a single case report of a 5-year-old patient seen at the Pediatrics Department of the Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, located in the city of Bragança Paulista - SP, Brazil. **Case Report:** This paper describes a 5-year-old girl who developed SJS one day after taking nimesulide. She presented with bullous lesions with an erythematous halo, especially on the palms and soles, as well as sparse lesions on the chest, upper limbs and face, lips and oral mucosa, with



exuberant edema, and bilateral conjunctivitis. The patient was treated with methylprednisolone (3 mg/kg/day) and immunoglobulin at a dose of 2 mg/kg, in addition to oxacillin and tobramycin eye drops due to a secondary infection, progressing to complete remission without sequelae. Conclusion: The use of corticosteroids and immunoglobulin, in addition to antibiotic treatment due to a secondary complication, completely reversed the SJS presented by the patient described, being a suitable therapeutic regimen for future cases similar to the one presented here.

**Keywords:** Immunological Reaction, NSAIDs, Pediatrics, Adverse Reactions, Stevens-Johnson Syndrome.

### Introdução

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é o epônimo mais reconhecido associado a reações adversas cutâneas graves com bolhas (RACGB). As RACGB são reações potencialmente fatais a infecções e medicamentos que, felizmente, são extremamente raras; no entanto, o seu fardo para os pacientes e familiares e para os recursos de saúde é significativo (RAMIEN, 2022). Essas reações afetam não apenas a pele, mas também a mucosa e tradicionalmente abrangem as seguintes condições em um espectro que depende da área de superfície corporal (ASC) afetada por pele descolada (com bolhas) ou destacável em seu pico: a SSJ se caracteriza quando menos de 10% é afetada, a necrólise epidérmica tóxica (NET) quando mais que 30% da ASC é comprometida e a SJS-NET quando 10-30% da ASC é afetada (FRANTZ et al., 2021).

Os medicamentos são o fator desencadeante mais comum de SSJ/NET, mas a infecção, mais comumente pneumonia por *Mycoplasma* também tem sido implicada; entretanto, em até 15-30% dos casos, nenhum agente agressor pôde ser identificado (DUONG et al., 2017; RAMIEN et al., 2021; SASSOLAS et al., 2010). Embora os desencadeantes destas doenças tenham sido bem documentados, sua fisiopatologia ainda não foi totalmente elucidada. Acredita-se que sejam reações de hipersensibilidade tipo IV mediadas por células T, além de existirem várias hipóteses sobre como os medicamentos geram uma resposta imunológica para causar a SSJ (ABE, 2015; HASEGAWA; ABE, 2020).

A primeira hipótese é o conceito hapteno/pró-hapteno, que afirma que as moléculas presentes nos medicamentos se ligam covalentemente às proteínas do soro, formando um complexo que é reconhecido por certos antígenos leucocitários humanos (HLA) e apresentado às células T para gerar uma resposta imunitária (JACOBSEN et al., 2022). A próxima hipótese, denominada conceito de interação farmacológica (FI), afirma que medicamentos quimicamente inertes, que não podem sofrer ligação covalente com proteínas séricas, ligam-se diretamente às moléculas HLA, levando à ativação das células T (NOE; MICHELETTI, 2020). A hipótese final é o conceito de peptídeo alterado, que afirma que os medicamentos se acomodam dentro dos bolsos de ligação ao HLA de uma forma que altera a apresentação de proteínas próprias às células T, de modo que elas não são mais reconhecidas como do organismo, levando a uma resposta imune (HASEGAWA; ABE, 2020). Apesar da incerteza quanto ao mecanismo exato, o resultado final é a ativação de células T em resposta a um medicamento ou infecção e necrose epidérmica (RAMIEN et al., 2021).

Estudos iniciais sugeriam que a morte dos queratinócitos na SSJ/NET era mediada pelo ligante Fas solúvel (sFasL) (ABE et al., 2003), entretanto, pesquisas subsequentes identificaram a granulísina como um mediador mais importante (CHUNG et al., 2008). Níveis elevados de granulísina foram encontrados no líquido das bolhas de pacientes, correlacionando-se com a gravidade da doença. Além disso, reduzir os níveis de granulísina diminui a citotoxicidade e sua injeção em camundongos induziu reações semelhantes a SSJ/NET (ABE et al., 2009; CHEN et al., 2021; SAITO et al., 2012). Embora a granulísina seja crucial, ela não age sozinha, sendo assim, citocinas como IL-15 e a necroptose também foram implicadas de maneira significativa na morte dos queratinócitos na SSJ/NET (HASEGAWA; ABE, 2020).

As características clínicas, com exceção da ASC envolvida, são semelhantes entre a SSJ e a NET, sendo o envolvimento cutâneo precedido por um estágio prodrômico de sintomas, como febre, mal-estar, dor de garganta e tosse na maioria dos casos (CHARLTON et al., 2020; GUVENIR et al., 2019; PAULMANN; MOCKENHAUPT, 2017). O envolvimento cutâneo e da mucosa subsequente é universal e normalmente aparece como máculas eritematosas ou lesões atípicas em alvo no tronco que progridem para se tornarem áreas confluentes de eritema com centros escuros, bolhas flácidas com sinal de Nikolsky positivo e camadas de epiderme desnudada (ALERHAND; CASSELLA; KOYFMAN, 2016; GRÜNWARD et al., 2020).

A grande maioria dos pacientes apresenta envolvimento da mucosa, com duas ou mais superfícies envolvidas em até 80% dos casos (HSU et al., 2016). O envolvimento oral é o mais comum,



com mucosite e ulceração ocorrendo em até 100% dos casos, assim como o envolvimento ocular, com gravidade variando desde hiperemia conjuntival até descamação epidérmica completa da superfície ocular (GUVENIR et al., 2019; SHANBHAG et al., 2020). O envolvimento ginecológico também varia em gravidade, sendo observado em até 77% das pacientes do sexo feminino (SHANBHAG et al., 2020).

As taxas de incidência de SSS/NET variam por localização; por exemplo, no Reino Unido, são 5,76 casos por milhão de pessoas por ano; nos EUA, 9,2, 1,6 e 1,9 casos por milhão de adultos por ano para SSJ, SSJ/NET e NET, respectivamente; na Coreia, são 3,96-5,03 para SSJ e 0,94-1,45 para SSJ/NET (FREY et al., 2017; HSU et al., 2016; YANG et al., 2016). Em crianças, a incidência nos EUA é de 5,3 casos por milhão por ano para SSJ, com uma análise sugerindo uma incidência de 0,5 a 6,3 por 100.000 crianças e adolescentes, e outra de 0,4-5,3 casos por milhão de crianças por ano (ANTOON et al., 2018; HSU et al., 2017). As pacientes femininas são mais afetadas que os pacientes masculinos (1,5:1) e as taxas de mortalidade são 4,8-9% para SSJ, 19,4-29% para SSS/NET e 14,8-48% para NET, sendo que mortalidade, duração da internação e custos aumentam com a gravidade da doença (FRANTZ et al., 2021). Por fim, insuficiência renal, malignidade, septicemia, infecção bacteriana e epilepsia concomitantes com SSJ são os preditores de mortalidade mais comuns (HSU et al., 2017).

Devido à raridade relacionada à SSJ em crianças, e considerando a taxa de mortalidade da doença, pretende-se apresentar um caso de SSJ secundária ao uso de AINES em um paciente pediátrico, contribuindo assim com a formação médica relacionada a essa complexa reação imunológica.

### Objetivo

Relatar um caso de SSJ secundária ao uso de AINES em um paciente pediátrico atendido em nosso Serviço.

### Método

Este relato descreve uma paciente do sexo feminino com 5 anos de idade atendida no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus - HUSF, localizado na cidade de Bragança Paulista - SP. A descrição do caso foi autorizada pela responsável pela paciente por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e os pesquisadores se comprometeram a não divulgar nenhuma informação que permitisse sua identificação. Nenhum novo procedimento foi realizado, e todas as informações relativas ao caso foram coletadas do prontuário da paciente, já arquivado no Serviço. Este trabalho foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUSF, tendo sido aprovado segundo parecer consubstanciado número 7.044.163 de 30 de agosto de 2024, visto que a proposta cumpriu os requisitos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que define os aspectos éticos e legais das pesquisas que envolvem seres humanos.

### Relato do Caso

Tratou-se de uma paciente do sexo feminino com 5 anos de idade, que deu entrada no pronto atendimento do nosso Serviço devido ao surgimento de lesões cutâneas com piora progressiva há 3 dias. A acompanhante relatou que a mesma apresentava tosse e febre há 4 dias. Após 1 dia do início das lesões, a paciente foi conduzida ao pronto atendimento de outra instituição após apresentar fissuras em lábio superior, que rapidamente evoluíram em maior número, com mudança de aspecto para bolhas e crostas, além de conjuntivite purulenta bilateral. Optou-se então pela internação no hospital de origem, sendo iniciado tratamento com ceftriaxona devido à hipótese de pneumonia, e anti-inflamatório ibuprofeno por provável estomatite. Na ocasião, foi realizada uma radiografia de tórax que não demonstrou alterações.

Após o evento, a paciente foi encaminhada ao nosso Serviço devido à piora abrupta do estado geral e das lesões cutâneo mucosas. Ao exame físico se apresentava em regular estado geral, desidratada, descorada, taquidispneica em ar ambiente, com saturação de O<sub>2</sub> igual de 94%, e ausculta pulmonar com estertores subcrepantes bilateralmente, além de sibilos discretos. Não foram notados edemas em mãos ou pés, tão pouco linfonodos palpáveis. Possuía lesões bolhosas com halo eritematoso, localizadas em maior número em região de palmas e plantas dos pés, além de lesões esparsas em tórax (Figura 1), membros superiores e face (Figura 2), com sinal de Nikolsky negativo. Em associação ao quadro descrito, apresentava ainda importantes lesões vesiculoculcerativas em lábios e mucosa oral, com edema exuberante, além de conjuntivite bilateral que impossibilitava a abertura ocular.



**Figura 1** - Lesões em mão, tórax e pé.  
**Fonte:** Acervo do Serviço.



**Figura 2** - Lesões em membro superior, face, lábios e olhos.  
**Fonte:** Acervo do Serviço.

A acompanhante relatou que há 15 dias a paciente fez uso de nimesulida e ibuprofeno devido a um quadro de infecção de vias aéreas superiores, com amigdalite não purulenta, evoluindo com melhora parcial dos sintomas na ocasião. Negou uso de antibióticos, e alegou já ter utilizado ibuprofeno anteriormente sem inconvenientes, sendo a nimesulida medicação utilizada pela primeira vez pela paciente. Negou ainda comorbidades prévias ou alergias, além de quaisquer antecedentes familiares relevantes.

Em nosso Serviço, a paciente foi transferida para a unidade de terapia intensiva pediátrica, sendo levantada a hipótese de síndrome da pele escaldada, vasculite ou farmacodermia. Optou-se então pela suspensão da ceftriaxona e do ibuprofeno, sendo prescritos oxacilina, metilprednisolona (3 mg/kg/dia) e tobramicina colírio. Ainda, foi realizada nebulização de 4 em 4 horas com salbutamol devido à sibilância identificada na ausculta pulmonar. O ecocardiograma não revelou alterações cardíacas, enquanto os exames laboratoriais não revelaram grandes comemorativos. A paciente se manteve afebril durante as primeiras 24 horas de internação.

Devido a uma história prévia do uso de nimesulida, e com base na evolução clínica, aventou-se a hipótese de Síndrome de Stevens-Johnson, sendo então realizada a administração de



imunoglobulina na dose de 2 g/kg em dose única, após um dia da admissão em unidade de terapia intensiva. Notou-se uma evolução favorável do quadro, com melhora gradual das lesões cerca de 24 horas após o uso de imunoglobulina, quando então foi iniciado o desmame da corticoterapia sistêmica, sem intercorrências. Após 4 dias, a paciente recebeu alta para leito de isolamento em enfermaria para manutenção de cuidados e término do tratamento com antibioticoterapia por 10 dias. Quando reavaliada em ambulatório após alta hospitalar, já com resolução completa das lesões, o exame oftalmológico não revelou lesões estruturais em córnea, e o fundo de olho normal demonstrava aspecto dentro dos padrões de normalidade.

### Discussão

A síndrome de Stevens-Johnson é uma doença rara e grave da pele e das mucosas. Geralmente é uma reação à medicação que começa com sintomas semelhantes aos da gripe, seguidos por uma erupção cutânea dolorosa que se espalha e forma bolhas. Então, a camada superior da pele afetada perde a viabilidade, descamando e cicatrizando após vários dias. Trata-se de uma emergência médica que geralmente requer hospitalização, e o tratamento se concentra em remover a causa, tratar as lesões, controlar a dor e minimizar complicações à medida que a pele volta a se reconstituir (MAYO CLINIC, 2023).

Este trabalho descreveu uma menina de 5 anos de idade que desenvolveu SSJ 15 dias após a utilização de nimesulida, que apresentava lesões bolhosas com halo eritematoso especialmente em palmas e plantas dos pés, além de lesões esparsas em tórax, membros superiores e face, lábios e mucosa oral, com edema exuberante, além de conjuntivite bilateral. A paciente foi tratada com oxacilina, metilprednisolona (3 mg/kg/dia) e tobramicina colírio, além de imunoglobulina na dose única de 2 g/kg, com remissão total do quadro sem sequelas.

Abreu et al. (2020), descreveram o caso de uma menina de dois anos e oito meses de idade com SSJ provocado por acetaminofeno e ibuprofeno. Devido à restrição total dos anti-inflamatórios não esteroidais citados, e com o objetivo de estabelecer alternativas antipiréticas viáveis, os autores do estudo submeteram a paciente a um teste de provocação oral com dose habitual de nimesulida, que foi negativo para as reações imediatas e tardias. Para oferecer uma alternativa parentérica, realizou-se um teste de provocação com dipirona intravenosa, com monitorização hospitalar durante 48 horas, que também foi negativo. Sendo assim, definiu-se que a paciente em questão poderia ser tratada com nimesulida ou dipirona por via parenteral, sempre que necessário. De forma interessante, o estudo apresentou resultados diferentes do observado no caso descrito por nós, que identificou a nimesulida como o AINES causador da SSJ de nossa paciente, ressaltando que as respostas são individuais, variando de paciente para paciente.

Por sua vez, Bataille et al. (2024) conduziram um estudo cujo objetivo foi descrever o espectro de fármacos associados à SJS em crianças, tomando por base os casos registrados na base de dados de farmacovigilância da OMS (VigiBase). A pesquisa incluiu todos os casos pediátricos notificados entre janeiro de 1967 e julho de 2022. Como resultados, dentre os mais de 30 milhões de casos de reações adversas a medicamentos registrados no período, cerca de 2 milhões eram casos pediátricos e, destes, algo em torno de 7000 foram diagnosticados com SSJ. De forma interessante, os cinco medicamentos que mais se associaram à ocorrência do fenômeno foram a lamotrigina, a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína, além da nimesulida, que foi o fármaco envolvido no caso do paciente descrito em nosso relato.

Com vistas a evitar a ocorrência de SSJ, deve-se buscar, sempre que possível, evitar a prescrição de medicamentos que apresentem elevado risco de desencadear a síndrome, como certos antibióticos, anticonvulsivantes e AINES. Além disso, os prescritores devem se atentar a determinados grupos étnicos mais susceptíveis, bem como a indivíduos com histórico familiar de SSJ, visto a presença de um componente genético para o seu desenvolvimento. No mais, pacientes devem ser orientados quanto à possível ocorrência de sinais e sintomas que possam caracterizar a doença, devendo interromper o tratamento e procurar os serviços de saúde imediatamente para que se possam adotar as medidas de tratamento adequadas para cada caso, evitando assim a progressão da doença e o surgimento de sequelas.

### Conclusão

A gravidade da síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica e seu potencial desfecho desfavorável torna essencial que profissionais da saúde tenham conhecimento dos medicamentos com elevado risco de desencadear a síndrome, pois tratam-se de antibióticos,



anticonvulsivantes e AINEs que são comumente utilizados pela população. Sendo assim, é dever do prescritor orientar sobre possíveis sinais e sintomas, além de enfatizar a importância da avaliação médica antes do uso indiscriminado de medicamentos.

O tratamento da SSJ e NET baseia-se na suspensão do medicamento desencadeante, medidas de suporte e tratamento de possíveis complicações como as infecções secundárias. Já o uso da imunoglobulina endovenosa 2g/kg associado ao corticosteroide sistêmico mostrou-se uma estratégia terapêutica promissora, haja vista que se trata de uma reação cutânea grave imunomediada. No entanto, faltam estudos que comprovem os benefícios da terapia imunomoduladora e, portanto, não há consenso que estabeleça um protocolo para o tratamento medicamentoso da SSJ e NET. No caso descrito, o uso desta estratégia reverteu completamente o quadro de SSJ apresentado pela paciente, sendo um esquema terapêutico possível para futuros casos semelhantes ao aqui apresentado. Ressaltando, porém, que as respostas aos fármacos são individuais e variam de paciente para paciente.

### Referências

ABE, R. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. **The American Journal of Pathology**, v. 162, n. 5, p. 1515-1520, maio 2003.

ABE, R. et al. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. **Annals of Internal Medicine**, v. 151, n. 7, p. 514-515, 6 out. 2009.

ABE, R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **The Journal of Dermatology**, v. 42, n. 1, p. 42-48, jan. 2015.

ABREU, S. et al. [Drug provocation tests to identify analgesic alternatives for an infant with Stevens-Johnson syndrome caused by ibuprofen-acetaminophen]. **Revista Alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)**, v. 67, n. 2, p. 189-195, 2020.

ALERHAND, S.; CASSELLA, C.; KOYFMAN, A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population: A Review. **Pediatric Emergency Care**, v. 32, n. 7, p. 472-476, jul. 2016.

ANTOON, J. W. et al. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Pediatric Dermatology**, v. 35, n. 2, p. 182-187, 2018.

BATAILLE, P. et al. Drugs associated with epidermal necrolysis in children: A World Health Organization pharmacovigilance database analysis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 38, n. 9, p. 1791-1798, set. 2024.

CHARLTON, O. A. et al. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. **Advances in Wound Care**, v. 9, n. 7, p. 426-439, jul. 2020.

CHEN, C.-B. et al. Detecting Lesional Granulysin Levels for Rapid Diagnosis of Cytotoxic T lymphocyte-Mediated Bullous Skin Disorders. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, v. 9, n. 3, p. 1327- 1337.e3, mar. 2021.

CHUNG, W.-H. et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **Nature Medicine**, v. 14, n. 12, p. 1343-1350, dez. 2008.

DUONG, T. A. et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. **Lancet (London, England)**, v. 390, n. 10106, p. 1996-2011, 28 out. 2017.

FRANTZ, R. et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 57, n. 9, p. 895, 28 ago. 2021.



FREY, N. et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 6, p. 1240-1247, jun. 2017.

GRÜNWARD, P. et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG**, v. 18, n. 6, p. 547-553, jun. 2020.

GUVENIR, H. et al. Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 36, p. 3840-3854, 2019.

HASEGAWA, A.; ABE, R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. **F1000Research**, v. 9, p. F1000 Faculty Rev-612, 2020.

HSU, D. Y. et al. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 136, n. 7, p. 1387-1397, jul. 2016.

HSU, D. Y. et al. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 5, p. 811- 817.e4, maio 2017.

JACOBSEN, A. et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, n. 3, p. CD013130, 11 mar. 2022.

MAYO CLINIC. **Stevens-Johnson syndrome-Stevens-Johnson syndrome - Symptoms & causes**. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/stevens-johnson-syndrome/symptoms-causes/syc-20355936>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

NOE, M. H.; MICHELETTI, R. G. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. **Clinics in Dermatology**, v. 38, n. 6, p. 607-612, 2020.

PAULMANN, M.; MOCKENHAUPT, M. Fever in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Pediatric Cases: Laboratory Work-up and Antibiotic Therapy. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 36, n. 5, p. 513-515, maio 2017.

RAMIEN, M. L. et al. Blistering severe cutaneous adverse reactions in children: proposal for paediatric-focused clinical criteria. **British Journal of Dermatology**, v. 185, n. 2, p. 447-449, 1 ago. 2021.

RAMIEN, M. L. Stevens-Johnson syndrome in children. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 34, n. 4, p. 341-348, 1 ago. 2022.

SAITO, N. et al. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome. **The British Journal of Dermatology**, v. 167, n. 2, p. 452-453, ago. 2012.

SASSOLAS, B. et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 88, n. 1, p. 60-68, jul. 2010.

SHANBHAG, S. S. et al. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, v. 11, p. 2040622319894469, 2020.

YANG, M.-S. et al. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. **PLoS One**, v. 11, n. 11, p. e0165933, 2016.