

DETECÇÃO PRECOCE E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA DOENÇAS DERMATOLÓGICAS SEVERAS: ANÁLISE DA SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E DA NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

Data de submissão: 16/09/2024

Data de aceite: 01/11/2024

Laura Garcia

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis – SP
<https://orcid.org/0009-0009-2328-5049>

Lucas Maitan Francisco Alves

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis - SP
<https://orcid.org/0009-0008-7122-7858>

Letícia Bandiera Arantes

Universidade de Marília
Marília-SP
<https://orcid.org/0009-0005-7473-3877>

Sabrina Marques Ossipi

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis - SP
<https://orcid.org/0009-0001-4243-3336>

Guilherme Enrico Gasparini

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis - SP
<https://orcid.org/0009-0004-1447-5039>

Marcos Campos Dias Payão Júnior

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis – SP
<https://orcid.org/0009-0007-2536-319X>

Camilla Machado Lealdino

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis - SP
<https://orcid.org/0009-0001-9213-5556>

Otávio Olivas Gatti

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis - SP
<https://orcid.org/0009-0003-4641-2588>

Maria Eduarda Campana Pereira

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis – SP
<https://orcid.org/0009-0001-3012-4958>

Arthur Babler Gusmão

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis – SP
<https://orcid.org/0009-0003-8163-6616>

Matheus Dini Batisteti

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis- SP
<https://orcid.org/0009-0007-7186-9976>

Daniel Augusto Nezgoda Ferreira

Fundação Educacional do Município de Assis
Assis-SP
<https://orcid.org/0009-0003-9937-0836>

RESUMO: INTRODUÇÃO E BACKGROUND: A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações graves a medicamentos e infecções, causando destruição das células da pele e mucosas. A SSJ afeta cerca de 10% da superfície corporal, enquanto a NET compromete mais de 30%. Ambas apresentam máculas eritematosas e úlceras dolorosas, sendo mediadas por células T e haptenos. Com incidências raras (2 a 7 casos por milhão mundialmente), essas condições são mais comuns em mulheres e em pacientes imunossuprimidos, com alta mortalidade hospitalar, especialmente na NET, o que torna fundamental fornecer um manejo clínico adequado ao paciente. Sendo o reconhecimento precoce das patologias algo crucial para um tratamento eficaz. **OBJETIVO:** A presente revisão da literatura sobre Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) destaca a importância de uma abordagem baseada em evidências para o manejo dessas condições graves, propondo intervenções clínicas que incluam cuidados de suporte essenciais e terapias adjuvantes, e outras abordagens ainda sem consenso definitivo. **METODOLOGIA:** Esta revisão integrativa examinou 33 estudos relevantes sobre Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), publicados entre 2019 e 2024 nas bases BVS, PUBMED e MEDLINE, após filtrar 420 artigos inicialmente. **DISCUSSÃO E RESULTADOS:** A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações de hipersensibilidade tardia mediadas por linfócitos T, desencadeadas principalmente por medicamentos. Nessas condições, o medicamento atua como hapteno, formando um complexo com proteínas do organismo que é reconhecido como patógeno pelo sistema imunológico. A resposta inflamatória intensa, mediada por células T citotóxicas e citocinas pró-inflamatórias, leva à apoptose dos queratinócitos e à formação de lesões cutâneas e mucosas características. O tratamento de suporte e monitoramento para SSJ e NET exige uma abordagem multidisciplinar, envolvendo intensivistas, dermatologistas, e outros especialistas. Inclui a suspensão imediata de medicamentos suspeitos, controle de fluidos e nutrição, cuidados com a pele e prevenção de complicações. Alterações laboratoriais comuns são distúrbios hidroeletrólíticos, anemia, e coagulação intravascular disseminada. As terapias farmacológicas específicas incluem imunoglobulina intravenosa (IVIg) e, ocasionalmente, corticosteroides e ciclosporina, para controlar a resposta imunológica. O reconhecimento precoce de SSJ e NET é crucial para melhorar o prognóstico, permitindo a interrupção rápida do agente causal e a implementação de tratamento intensivo. Sinais de infecção e complicações devem ser monitorados rigorosamente para prevenir desfechos adversos. Novos estudos propõem terapias, como ciclofosfamida, plasmaférese, e inibidores do TNF- α . **CONCLUSÃO:** O tratamento e monitoramento de SSJ e NET exigem

uma abordagem multidisciplinar e vigilância rigorosa. Medidas intensivas de suporte, como controle de fluidos, manejo da dor, nutrição adequada e cuidados com feridas, são essenciais. A identificação precoce da gravidade e prevenção de infecções são fundamentais para a conduta terapêutica. Com uma abordagem bem coordenada, a mortalidade pode ser reduzida e os desfechos clínicos melhorados.

ABSTRACT: INTRODUCTION AND BACKGROUND: Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are severe reactions to medications and infections, leading to the destruction of skin and mucosal cells. SJS affects approximately 10% of the body surface, while TEN involves more than 30%. Both present with erythematous macules and painful ulcers, and are mediated by T cells and haptens. With rare incidences (2 to 7 cases per million worldwide), these conditions are more common in women and immunocompromised patients, with high hospital mortality, especially in TEN, making proper clinical management essential. Early recognition of these conditions is crucial for effective treatment. **OBJECTIVE:** This literature review on Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) highlights the importance of an evidence-based approach to managing these severe conditions, proposing clinical interventions that include essential supportive care and adjuvant therapies, as well as other approaches that still lack definitive consensus. **METHODOLOGY:** This integrative review examined 33 relevant studies on Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), published between 2019 and 2024 in the BVS, PUBMED, and MEDLINE databases, after filtering an initial 420 articles. **DISCUSSION AND RESULTS:** Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are delayed hypersensitivity reactions mediated by T lymphocytes, primarily triggered by drugs. In these conditions, the drug acts as a hapten, forming a complex with the body's proteins that is recognized as a pathogen by the immune system. The intense inflammatory response, mediated by cytotoxic T cells and pro-inflammatory cytokines, leads to keratinocyte apoptosis and the formation of characteristic skin and mucosal lesions. Supportive treatment and monitoring for SJS and TEN require a multidisciplinary approach, involving intensivists, dermatologists, and other specialists. This includes the immediate withdrawal of suspected drugs, fluid and nutritional management, skin care, and prevention of complications. Common laboratory alterations include electrolyte imbalances, anemia, and disseminated intravascular coagulation. Specific pharmacological therapies include intravenous immunoglobulin (IVIg), and occasionally corticosteroids and cyclosporine, to control the immune response. Early recognition of SJS and TEN is crucial to improving prognosis, allowing for the rapid discontinuation of the causal agent and the implementation of intensive treatment. Signs of infection and complications must be closely monitored to prevent adverse outcomes. New studies propose therapies such as cyclophosphamide, plasmapheresis, and TNF- α inhibitors. **CONCLUSION:** The treatment and monitoring of SJS and TEN require a multidisciplinary approach and close vigilance. Intensive supportive measures, such as fluid management, pain control, adequate nutrition, and wound care, are essential. Early identification of severity and infection prevention are key to therapeutic management. With a well-coordinated approach, mortality can be reduced, and clinical outcomes improved.

INTRODUÇÃO E BACKGROUND

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações adversas graves a medicamentos e infecções, caracterizadas por uma resposta imune exagerada que leva à destruição das células da epiderme e das mucosas [1]. Ambas as condições causam danos severos à camada superior da pele sendo diferenciadas apenas pela extensão do acometimento necrosante uma vez que a Necrólise Epidérmica Tóxica acomete cerca de 30% da superfície corpórea, enquanto na SSJ, esse acometimento é de cerca de 10% da superfície corporal [1]. Comumente o quadro clínico é composto de máculas eritematosas, descolamento da epiderme, necrose epidérmica, dor intensa, úlceras orais dolorosas [1,2].

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são consideradas reações de hipersensibilidade tardia mediadas por células T [2]. Nessas condições, acredita-se que o fármaco envolvido atue como um hapteno [2]. Um hapteno é uma molécula de baixo peso molecular que, por si só, não é capaz de induzir uma resposta imune, ou seja, não é imunogênico [2]. No entanto, quando um hapteno se liga a uma proteína maior (conhecida como carreador), essa combinação forma um complexo hapteno-carreador que pode ser reconhecido pelo sistema imunológico [2].

A incidência da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é relativamente baixa, variando globalmente entre 2 a 7 casos por milhão de pessoas por ano mundialmente [2]. A distribuição entre os sexos revela que as mulheres são afetadas com mais frequência que os homens, em uma razão de 2:1. Embora SSJ e NET possam ocorrer em qualquer faixa etária, há um aumento na incidência entre crianças e adultos jovens [2,3].

Pacientes com condições associadas, como HIV e câncer, apresentam uma incidência significativamente maior de SSJ/NET. Entre indivíduos com HIV, a incidência pode variar de 0,95 a 1 por 1000, um aumento atribuído ao uso de múltiplos medicamentos, disfunção imunológica, polimorfismos genéticos e infecções [2,3]. A mortalidade associada a SSJ/NET é alarmante, variando de 10% a 50%, sendo que a NET apresenta uma taxa de mortalidade mais alta do que a SSJ [2,3].

A predisposição genética desempenha um papel significativo no desenvolvimento da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), especialmente em resposta a certos medicamentos [3]. Diversos alelos do complexo HLA estão associados a um risco aumentado dessas reações cutâneas graves. Por exemplo, o alelo HLA-B15:02 está ligado à SSJ/NET induzida por Carbamazepina [3]. Outros alelos, como HLA-A31:01 e HLA-A24:02, também estão implicados no risco de SSJ/NET com o uso de diferentes medicamentos [3]. Além disso, polimorfismos no gene CYP2C19, que afetam o metabolismo de drogas como Fenitoína, podem aumentar a suscetibilidade a essas reações adversas graves, evidenciando a importância da genética no manejo e

prevenção da SSJ/NET [3].

O resultado desse processo é a necrose extensa dos queratinócitos, ao causar morte celular em massa, leva ao descolamento da epiderme, formando as bolhas e as erosões dolorosas [4]. Na NET, a necrose é ainda mais disseminada, resultando na separação quase completa da epiderme, o que deixa grandes áreas da pele vulneráveis a infecções e perda de líquidos [4]. A necrose também afeta as mucosas, incluindo a boca, olhos, genitais, e vias respiratórias, causando complicações adicionais como dificuldade para respirar, deglutir e lesões oculares severas [4,5].

A identificação precoce e a intervenção rápida são determinantes para o manejo eficaz de SSJ e NET, mas ainda um desafio para os profissionais e serviços de saúde [5]. O tratamento dessas patologias depende fundamentalmente da interrupção imediata do uso da medicação responsável, uma vez que a continuação do fármaco pode exacerbar a reação e aumentar a mortalidade [5].

OBJETIVO

A literatura científica existente sobre a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), referidas conjuntamente como SSJ/NET, foi cuidadosamente revisada e avaliada, destacando-se a importância de uma abordagem baseada em evidências para o manejo dessas condições graves [6]. Apesar das divergências sobre as melhores práticas, essa revisão de literatura oferece uma perspectiva abrangente das opções terapêuticas disponíveis e propõe uma abordagem intervencionista para o clínico, considerando tanto os cuidados de suporte, que são fundamentais, quanto as terapias adjuvantes que, embora promissoras, ainda carecem de evidências robustas para uma recomendação universal [6].

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi conduzida a partir de pesquisas realizadas nas bases de dados virtuais Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PUBMED e MEDLINE. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2024, escritos em inglês. A pesquisa utilizou as seguintes palavras-chave em inglês: “Stevens-Johnson syndrome”, “toxic epidermal necrolysis”, “SJS/TEN treatment”, “cutaneous drug reactions”, e “SJS/TEN outcomes”.

O processo de seleção dos artigos foi dividido em três etapas. Inicialmente, foram identificados 420 artigos. Em seguida, estudos com temas repetitivos, dados inconclusivos, ensaios experimentais, dissertações, teses e resumos de congressos foram excluídos, resultando em 150 artigos. Esses 150 artigos foram revisados integralmente, e 33 estudos foram incluídos na análise final, após a exclusão de publicações com resultados redundantes ou repetitivos, análises inconclusivas ou com baixa relevância clínica. A partir dessa seleção refinada, os dados extraídos foram organizados para a construção da

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Fisiopatologia e quadro clínico da síndrome de stevens-johnson e a necrólise epidérmica tóxica

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são classificadas como reações de hipersensibilidade tardia, ou tipo IV de Gell e Coombs, em que a resposta imunológica é mediada por linfócitos T [7]. Diferentemente das reações de hipersensibilidade imediata, que envolvem anticorpos, as reações do tipo IV são caracterizadas pela ativação de células T citotóxicas que causam danos diretos às células da epiderme [7]. Nestes casos, acredita-se que o fármaco envolvido atua como hapteno, ou seja, uma molécula de baixo peso molecular que, por si só, não é imunogênica. Quando o hapteno se liga a proteínas do organismo, formando um complexo hapteno-carreador, esse complexo é reconhecido como estranho pelo sistema imunológico [7,8].

O sistema imunológico, ao identificar o complexo hapteno-carreador como um antígeno, inicia uma resposta inflamatória intensa. A ativação dos linfócitos T, que são específicos para esse complexo, leva à liberação de granulosina, granzimas e perforinas, moléculas que desempenham papéis cruciais na apoptose dos queratinócitos [8,9]. A granulosina, produzida pelos linfócitos T CD8+ e células NK, é um mediador-chave que induz a morte celular por diversos mecanismos. As granzimas e perforinas, por sua vez, formam poros nas membranas das células-alvo, facilitando a entrada de substâncias que promovem a apoptose [9].

Além dos efeitos diretos das células T citotóxicas, citocinas pró-inflamatórias, como IL-15, interferon gama e TNF- α , também são liberadas e amplificam a resposta inflamatória [9]. O sistema Fas/FasL, que envolve o receptor Fas na superfície dos queratinócitos e o seu ligante FasL expresso nas células T CD8+, é crucial para iniciar a cascata de eventos que leva à apoptose. O óxido nítrico, produzido em resposta ao TNF- α , ativa caspases, proteínas que executam a morte celular programada [9,10].

A interação entre as células T citotóxicas e os queratinócitos resulta na apoptose desses últimos, provocando as lesões características observadas na SSJ e NET, como erupções cutâneas e formação de bolhas [10]. A combinação de uma resposta inflamatória intensa e a morte celular programada contribui para as manifestações clínicas severas dessas condições [10]. Esses mecanismos complexos e interativos são fundamentais para a patogênese da SSJ e NET, destacando a importância da compreensão dos processos imunológicos envolvidos para o diagnóstico e tratamento eficaz dessas doenças [10,11].

Principais medicamentos envolvidos

Mais de 80% dos casos de Síndrome de Stevens-Johnson e da Necrólise Epidérmica Tóxica são desencadeados por medicamentos, e mais de 100 substâncias já foram identificadas como potenciais causadoras, raramente associadas a etiologias não medicamentosas [12]. No entanto, em alguns casos, SSJ/NET correm por infecções, especialmente em crianças, com o *Mycoplasma pneumoniae* sendo a etiologia mais comum [12]. Outras infecções virais como Citomegalovírus, Herpes Simples tipos 1 e 2, Epstein-Barr, vírus Varicela-Zóster, Vírus da Hepatite A e Dengue também podem desencadear essas condições [12,13]. Além disso, transplantes de medula óssea ou de órgãos sólidos, agentes físicos, certos alimentos e até etiologias idiopáticas têm sido associadas ao desenvolvimento de SSJ/NET [14].

Dentre os medicamentos mais frequentemente implicados estão os anticonvulsivantes, como a Carbamazepina, que está fortemente associada a SSJ/NET em pacientes que possuem o antígeno HLA-B15:02 [15]. Outros anticonvulsivantes, como Fenitoína, Lamotrigina e Fenobarbital, também estão ligados a essas reações, especialmente em pessoas com polimorfismos genéticos específicos [15]. Os antibióticos, incluindo Penicilinas e Sulfonamidas como o Sulfametoxazol-Trimetoprim, são outras classes de medicamentos comumente associadas a SSJ e NET. O Alopurinol, um medicamento usado para tratar a Gota, apresenta um risco particularmente elevado de desencadear SSJ/NET em pacientes com o antígeno HLA-B58:01 [15,16].

Antipiréticos e analgésicos como paracetamol, dipirona e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) como Ibuprofeno, Naproxeno e Diclofenaco também associam-se a condição [16]. Antiretrovirais, como Nevirapina e Efavirenz, também aumentam o risco. Outros fármacos que podem desencadear SSJ e NET incluem a Dapsone, utilizada no tratamento de infecções como a Leishmaniose, a Cloroquina e a Hidroxicloroquina, usadas para Malária e Doenças Autoimunes, e até medicamentos mais recentes como os imunoterápicos Nivolumabe e Pembrolizumabe [16,17]. Substâncias como o contraste iodado e o Oseltamivir têm sido relatadas como possíveis desencadeantes dessas reações adversas cutâneas graves. A identificação precoce desses agentes é crucial para a prevenção e manejo eficaz de SSJ/NET [17].

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Tratamento de suporte e monitoramento clínico

Para manejar de forma eficaz os pacientes com Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET), é essencial adotar uma abordagem multidisciplinar, dada a gravidade e complexidade dessas condições [17]. A assistência deve ser prestada por uma equipe composta por especialistas como intensivistas, clínicos

gerais, dermatologistas, cirurgiões plásticos, oftalmologistas, ginecologistas, urologistas, pneumologistas, além de nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos e a equipe responsável pelos curativos. Este conjunto de profissionais é crucial para garantir um cuidado integral e adequado ao paciente [17,18].

O manejo inicial dessas condições envolve a interrupção imediata dos medicamentos suspeitos, substituindo-os, se necessário, por opções mais seguras. Para avaliar a gravidade do quadro, é importante calcular a extensão do descolamento epidérmico utilizando a “regra dos nove” [18]. Além disso, o escore SCORTEN deve ser aplicado dentro das primeiras 24 horas e novamente no terceiro dia de internação, com o objetivo de estimar o risco de mortalidade do paciente [18,19].

O SCORTEN é um sistema de pontuação que avalia a gravidade e prevê a mortalidade em pacientes com Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica [19,20]. Ele considera diversos parâmetros clínicos e laboratoriais, como idade do paciente, presença de malignidade, frequência cardíaca, nível de ureia, glicemia, entre outros. A pontuação resultante ajuda a prever o risco de mortalidade, sendo que um escore mais alto está associado a um prognóstico pior [19,20].

Outras medidas fundamentais são os cuidados de suporte que envolvem a internação em uma unidade de terapia intensiva (UTI), com medidas para isolamento e controle da temperatura ambiente, mantendo-a entre 30 e 32°C [21]. É fundamental garantir hidratação adequada por meio de cristaloides intravenosos e assegurar uma reposição nutricional apropriada, seja por via oral, por sonda nasogástrica ou por nutrição parenteral [21,22]. A recomendação nutricional inclui uma ingestão de 30-35 kcal/kg/dia e 1,5 g/kg/dia de proteínas. Além disso, é crucial o manejo eficaz da dor, a vigilância contínua dos sinais vitais, monitoramento do débito urinário e controle regular da glicemia capilar. A prevenção de complicações, como infecções e eventos tromboembólicos, é igualmente importante [23]. Os cuidados com a higiene ocular e oral também são essenciais, incluindo o uso de colírios lubrificantes e soluções salinas para bochechos [23].

O cuidado com as feridas requer uma limpeza meticulosa utilizando soro fisiológico estéril, seguido de desbridamento controlado das áreas necróticas e aplicação de curativos que não adiram à pele [24]. Para prevenir complicações adicionais, é importante realizar mudanças frequentes de posição no leito e adotar medidas para evitar traumas na pele. Laboratorialmente, é comum observar alterações como distúrbios nos níveis de eletrólitos, anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia, hipoalbuminemia, elevação da ureia, hiperglicemia, trombocitopenia, e, em casos graves, a presença de coagulação intravascular disseminada [25].

Terapias farmacológicas específicas

As terapias farmacológicas específicas para a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são voltadas para controlar a resposta imunológica exacerbada e reduzir a progressão da doença [25]. O uso de imunoglobulina intravenosa (IVIg) é amplamente indicado por sua capacidade de bloquear a apoptose dos queratinócitos, sendo mais eficaz quando administrada nas primeiras 48 horas [25]. Corticosteroides sistêmicos são controversos, mas podem ser usados em casos selecionados para reduzir a inflamação; no entanto, há risco de piorar infecções principalmente nos casos de uso rotineiro pela imunossupressão característica dos corticoides [25].

IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICO PRECOCE E ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO PARA O BOM PROGNÓSTICO DO PACIENTE

Sinais e sintomas de alarme

É essencial identificar rapidamente os sinais e sintomas de infecção em pacientes com Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) para evitar complicações graves [26]. A suspeita de infecção deve ser considerada na presença de uma cultura positiva com alta carga bacteriana e predominância de uma única cepa. Outros indicadores incluem hipotermia, deterioração do estado geral, confusão mental e agitação, que podem sinalizar sepse ou comprometimento neurológico [26]. Também é importante investigar sintomas específicos de infecção relacionados ao local afetado, como mudanças nas funções respiratórias, urinárias ou cutâneas. A detecção desses sinais requer intervenção imediata para controlar a infecção e prevenir consequências adversas [26].

Importância do reconhecimento precoce

O reconhecimento precoce da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) desempenha um papel crucial na melhora dos desfechos clínicos e na redução da mortalidade associada a essas condições graves. A identificação rápida e precisa dessas doenças permite a interrupção imediata do medicamento ou agente ofensivo que desencadeou a reação adversa, o que pode mitigar a gravidade dos sintomas e prevenir complicações adicionais [27]. Intervenções médicas adequadas, como cuidados intensivos e terapias específicas, tornam-se viáveis a partir de um diagnóstico precoce, possibilitando um manejo mais eficaz da condição. Essa abordagem rápida não só minimiza o impacto das lesões cutâneas e mucosas, mas também pode reduzir o tempo de hospitalização, promovendo uma recuperação mais rápida e uma melhora geral na qualidade de vida dos pacientes afetados [27].

Além disso, a suspeita precoce de SSJ/NET é essencial para otimizar o tratamento. Embora não existam critérios diagnósticos universais para essas condições, a atenção deve ser redobrada em pacientes que apresentam febre, sintomas gripais ou lesões

cutâneas após a exposição a medicamentos, geralmente entre uma e quatro semanas após o uso [27]. A confirmação do diagnóstico pode ser auxiliada por uma biópsia cutânea, e a avaliação da causalidade medicamentosa através de algoritmos, como o ALDEN, é crucial para identificar o agente responsável [27,28].

O ALDEN (Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis) é um algoritmo utilizado para avaliar a probabilidade de um medicamento específico ter causado a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) [27,28]. O algoritmo atribui uma pontuação baseada em vários critérios, como o tempo entre o início do medicamento e o aparecimento dos sintomas, a compatibilidade com reações conhecidas ao medicamento, e a presença de outras possíveis causas [27,28]. A pontuação final classifica a probabilidade de causalidade como improvável, possível, provável ou muito provável, ajudando os médicos a identificar o agente responsável e a tomar decisões terapêuticas mais informadas. O desenvolvimento e o uso de marcadores diagnósticos também estão em estudo, com o objetivo de aprimorar o diagnóstico e o tratamento precoces. Portanto, a capacidade de reconhecer e tratar rapidamente esses quadros é fundamental para otimizar os resultados clínicos e preservar a qualidade de vida dos pacientes [27,28].

Perspectivas e avanços científicos

As futuras direções no tratamento da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e da Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) incluem a exploração de terapias farmacológicas que, embora ainda pouco estudadas, mostram potencial promissor. Dentre essas, a Ciclofosfamida, um imunossupressor, e a Plasmaférese, que busca remover mediadores inflamatórios do sangue, estão em investigação [27,28]. Além disso, inibidores do TNF- α , como Etanercepte e Infliximabe, têm sido avaliados por seus efeitos anti-inflamatórios, apresentando resultados encorajadores em alguns casos isolados. A N-Acetilcisteína, conhecida por suas propriedades antioxidantes e protetoras contra lesões celulares, e a Pentoxifilina, que pode reduzir a inflamação e melhorar o fluxo sanguíneo, também estão sendo estudadas [28,29]. Embora ainda sejam necessários estudos mais robustos, essas abordagens representam avanços potenciais no manejo dessas condições graves. A Ciclosporina, outro imunossupressor, também tem sido utilizada devido à sua capacidade de inibir a proliferação de linfócitos T, com evidências de melhora na sobrevida dos pacientes [28,29].

CONCLUSÃO

O tratamento de suporte e monitoramento clínico da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) é fundamental para a sobrevivência e recuperação do paciente, exigindo uma abordagem multidisciplinar rigorosa e vigilância constante [30]. A combinação de medidas intensivas de suporte, como controle de fluidos,

manejo de dor, nutrição adequada e cuidados com feridas, juntamente com o uso criterioso de terapias farmacológicas, desempenha um papel vital na prevenção de complicações [31]. A identificação precoce da gravidade, a prevenção de infecções são pilares cruciais para guiar a conduta terapêutica [31,32]. Com uma abordagem clínica bem coordenada, a mortalidade pode ser significativamente reduzida, melhorando os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes [33].

REFERÊNCIAS

1. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):895. Published 2021 Aug 28. doi:10.3390/medicina57090895
2. Ramien ML. Stevens-Johnson syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2022;34(4):341-348. doi:10.1097/MOP.0000000000001146
3. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. Published 2020 Jun 16. doi:10.12688/f1000research.24748.1
4. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD013130. Published 2022 Mar 11. doi:10.1002/14651858.CD013130.pub2
5. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):607-612. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.06.016
6. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(6):547-553. doi:10.1111/ddg.14118
7. Houschyar KS, Taping C, Borrelli MR, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*. 2021;30(12):1012-1019. doi:10.12968/jowc.2021.30.12.1012
8. Chang HC, Wang TJ, Lin MH, Chen TJ. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2105. Published 2022 Aug 28. doi:10.3390/biomedicines10092105
9. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622319894469. Published 2020 Apr 28. doi:10.1177/2040622319894469
10. Meledathu S, Gordon M, Thornton M, Ashinoff R. Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Case Report and Literature Review. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(11):e24-e28. doi:10.36849/JDD.6999
11. Kittipibul T, Puangsrichareern V. The Ocular Microbiome in Stevens-Johnson Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:645053. Published 2021 May 7. doi:10.3389/fmed.2021.645053

12. Lee EY, Knox C, Phillips EJ. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(4):384-392. doi:10.1001/jamadermatol.2022.6378
13. Saito Y, Abe R. New insights into the diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(4):271-278. doi:10.1097/ACI.0000000000000914
14. Sharma AN, Hedayati B, Mesinkovska NA, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pregnant patients: A systematic review. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(4):239-247. Published 2020 Apr 13. doi:10.1016/j.ijwd.2020.04.002
15. Owen CE, Jones JM. Recognition and Management of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions (Including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis). *Med Clin North Am.* 2021;105(4):577-597. doi:10.1016/j.mcna.2021.04.001
16. Arora R, Pande RK, Panwar S, Gupta V. Drug-related Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(5):575-579. doi:10.5005/jp-journals-10071-23826
17. Lian BS, Lee HY. Managing the ADR of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(8):1039-1046. doi:10.1080/14740338.2022.2106367
18. Imatch T, Saito Y. Associations Between Stevens-Johnson Syndrome and Infection: Overview of Pharmacoepidemiological Studies. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:644871. Published 2021 Mar 26. doi:10.3389/fmed.2021.644871
19. Ueta M. Pathogenesis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:651247. Published 2021 Nov 17. doi:10.3389/fmed.2021.651247
20. Lin CC, Chen CB, Wang CW, Hung SI, Chung WH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(4):373-387. doi:10.1080/1744666X.2020.1740591
21. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(7):426-439. doi:10.1089/wound.2019.0977
22. Dobry AS, Himed S, Waters M, Kaffenberger BH. Scoring Assessments in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:883121. Published 2022 Jun 16. doi:10.3389/fmed.2022.883121
23. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S. Ocular Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome: A Comprehensive Approach. *Cornea.* 2020;39 Suppl 1:S3-S6. doi:10.1097/ICO.0000000000002532
24. McKinley BJ, Allen ME, Michels N. Photodistributed Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and proposal for a new diagnostic classification. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):188. Published 2023 Jun 12. doi:10.1186/s40001-023-01142-2
25. Thong BY. Drug-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Interpreting the systematic reviews on immunomodulatory therapies. *Asia Pac Allergy.* 2023;13(2):72-76. doi:10.5415/apallergy.000000000000101

26. Jue MS, Joh HC, Kim SH, Ko JY. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap After the Third Dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination and Literature Review. *Dermatitis*. 2023;34(2):158-159. doi:10.1089/derm.2022.29003.msj
27. Cheng L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:588063. Published 2021 Apr 26. doi:10.3389/fphar.2021.588063
28. Tóth G, Lukács A, Schirra F, et al. Ophthalmic Aspects of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2023;12(4):1795-1811. doi:10.1007/s40123-023-00725-w
29. Neerukonda VK, Stagner AM. Stevens Johnson syndrome: A review of a vision and life-threatening mucocutaneous disease including histopathology with updates on pathogenesis and genetic risk factors. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(4):270-281. doi:10.1080/08820538.2021.1893764
30. Pejčić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *Int J Dermatol*. 2021;60(1):12-24. doi:10.1111/ijd.15144
31. Hsieh MH, Watanabe T, Aihara M. Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:636924. Published 2021 Jul 29. doi:10.3389/fmed.2021.636924
32. Wilkerson RG. Drug Hypersensitivity Reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(3):473-489. doi:10.1016/j.jiac.2022.10.005
33. Pisano C, Brown M, Jambusaria A. A comparison of international treatment guidelines for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Dermatol*. 2023;62(3):397-403. doi:10.1111/ijd.16561