

Síndrome de Stevens-Johnson em paciente com epilepsia e doença de Parkinson:

Relato de caso

Stevens-Johnson syndrome in a patient with epilepsy and Parkinson's disease: Case report

Síndrome de Stevens-Johnson en paciente con epilepsia y enfermedad de Parkinson: Reporte de caso

Recebido: 08/12/2022 | Revisado: 02/01/2023 | Aceitado: 10/01/2023 | Publicado: 12/01/2023

Joanilson Andrade Freire Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6195-9539>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: joanilson.junior@mail.uft.edu.br

João Vitor Vieira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4681-4088>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: joao.vieira@mail.uft.edu.br

João Vitor Nunes Climaco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-3556>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: joao.nunes@mail.uft.edu.br

Ana Caroline Gonçalves de Sá Novaes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3350-5676>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: ana.novaes@mail.uft.edu.br

Zuleika Santiago de Medeiros Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7533-2224>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: zuleika.carneiro@mail.uft.edu.br

Nilo Fernandes da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-4305>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: nfc@uft.edu.br

Virgílio Ribeiro Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9484-5095>

Universidade Federal do Tocantins, Brasil

E-mail: vrguedes@uft.edu.br

Resumo

A Síndrome de Steven-Johnson ocorre comumente como uma reação idiossincrática a medicamentos sistêmicos, como antibióticos, antiepiléticos e anti-inflamatórios não esteroidais. Também pode ser desencadeada por causas não farmacológicas. É uma patologia de impacto significativo à saúde pública devido à alta taxa de mortalidade. O quadro clínico apresenta sintomas inespecíficos, como: febre, odinofagia e prurido nos olhos. Contudo, é caracterizado por máculas eritematosas e lívidas iniciais, que envolvem pele da região de tronco pré-esternal e face, podendo acometer palmas das mãos e plantas dos pés. O diagnóstico da síndrome exige coleta de história clínica completa, com especial atenção à exposição medicamentosa, exame físico minucioso das lesões cutâneas, determinação da área cutânea atingida, avaliação do envolvimento das mucosas e exames complementares, como biópsia cutânea para estudo histopatológico. O prognóstico está relacionado com a rápida identificação da droga causadora e sua descontinuação, não se relaciona com dose ou tipo de droga. Relata-se um caso de Síndrome de Stevens-Johnson em paciente de 70 anos com epilepsia e Doença de Parkinson, na região norte do Brasil, enfatizando as características clínicas e o tratamento adotado.

Palavras-chave: Farmacodermia; Exantema; Eritema multiforme.

Abstract

Steven-Johnson Syndrome commonly occurs as an idiosyncratic reaction to systemic medications such as antibiotics, antiepileptics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It can also be triggered by non-pharmacological causes. It is a pathology with a significant impact on public health due to the high mortality rate. The clinical picture presents nonspecific symptoms, such as fever, odynophagia and itchy eyes. However, it is characterized by initial erythematous and livid macules, which involve the skin of the pre-sternal trunk and face, and may affect the palms of the hands and

soles of the feet. Diagnosis of the syndrome requires collection of a complete clinical history, with special attention to drug exposure, thorough physical examination of the skin lesions, determination of the affected skin area, evaluation of mucosal involvement and complementary tests, such as skin biopsy for histopathological study. Prognosis is related to rapid identification of the causative drug and its discontinuation, not related to dose or type of drug. A case of Stevens-Johnson Syndrome is reported in a 70-year-old patient with epilepsy and Parkinson's disease, in northern Brazil, emphasizing the clinical characteristics and the adopted treatment.

Keywords: Pharmacodermia; Rash; Erythema multiforme.

Resumen

El síndrome de Steven-Johnson comúnmente ocurre como una reacción idiosincrásica a medicamentos sistémicos como antibióticos, antiepilépticos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. También puede desencadenarse por causas no farmacológicas. Es una patología con un impacto significativo en la salud pública debido a la alta tasa de mortalidad. El cuadro clínico presenta síntomas inespecíficos, como fiebre, odinofagia y picor de ojos. Sin embargo, se caracteriza por máculas eritematosas y lívidas iniciales, que comprometen la piel del tronco preesternal y la cara, y pueden afectar las palmas de las manos y las plantas de los pies. El diagnóstico del síndrome requiere la recogida de una historia clínica completa, con especial atención a la exposición a fármacos, exploración física minuciosa de las lesiones cutáneas, determinación del área cutánea afectada, valoración de la afectación mucosa y pruebas complementarias, como la biopsia cutánea para estudio histopatológico. El pronóstico está relacionado con la identificación rápida del fármaco causal y su suspensión, no con la dosis o el tipo de fármaco. Se relata un caso de Síndrome de Stevens-Johnson en un paciente de 70 años con epilepsia y enfermedad de Parkinson, en el norte de Brasil, destacando las características clínicas y el tratamiento adoptado.

Palabras clave: Farmacodermia; Erupción; Eritema multiforme.

1. Introdução

O eritema multiforme foi descrito pela primeira vez por Ferdinand Von Hebra, em 1866, e naquela época, foi considerado uma condição relativamente benigna. Em 1950, o quadro foi dividido em duas categorias: eritema multiforme menor (Von Hebra) e eritema multiforme maior, que ficou conhecido como Síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Em 1993, Bastuji e Roujeau propuseram que o eritema multiforme maior e a síndrome de Stevens Johnson eram doenças distintas e que a denominação “eritema multiforme” deveria ser utilizada apenas para se referir aos pacientes com lesões em alvo ou pápulas edematosas, com ou sem lesões mucosas; a SSJ, por sua vez, deveria referir-se à síndrome caracterizada por erosões mucosas, bolhas pequenas e lesões eritematosas ou purpúricas diferentes dos alvos clássicos (Bulisani et al., 2006; Grünwald et al., 2020).

Atualmente, o eritema multiforme pode ser classificado nas seguintes situações clínicas: o Eritema Multiforme Menor, Eritema Multiforme Maior, a SSJ e a Necrólise Epidérmica Tóxica – NET. SSJ e NET, também são conhecidas juntas como uma única entidade chamada Necrólise Epidérmica (NE). A SSJ/NET ocorre mais comumente como uma reação idiossincrática a medicamentos sistêmicos, como antibióticos, antiepilépticos, anti-inflamatórios não esteroides e o alopurinol. A SSJ/NET também pode ocorrer secundariamente a infecções virais, vacinações e outros desencadeantes não farmacológicos (Shanbhag et al., 2020; Cai et al., 2019).

Normalmente, as manifestações cutâneas costumam ser precedidas por sintomas inespecíficos, como: febre, desconforto ao engolir e prurido nos olhos. Máculas eritematosas e lívidas tipificam a morfologia das lesões cutâneas iniciais. Os primeiros locais de envolvimento da pele incluem a região do tronco pré-esternal, da face e também podem envolver as palmas das mãos e as plantas dos pés. Em cerca de 90% dos pacientes, há envolvimento da mucosa da boca, trato genital e/ou gastrointestinal, visível como eritema e erosões. Outras apresentações frequentes no início da patologia são as oftálmicas, e isso varia de conjuntivite aguda, eritema, edema da pálpebra, secreções e crostas oculares, erosão da córnea, formação de membrana ou pseudomembrana conjuntival e, em casos graves, ulcerações, lesões cicatriciais, encurtamento do fórnice e simbléfaro. No entanto, as complicações tardias da SSJ/NET não podem ser previstas pela gravidade das manifestações oculares agudas (Fakoya et al., 2018).

A modalidade de tratamento empregada no manejo do paciente é dependente da etiologia da doença. A SSJ tem impacto significativo na saúde pública pela alta taxa de mortalidade, que varia de 20 a 25%. No Brasil, a incidência da SSJ é entre 1.2 a

6 por milhões/ano e da NET de 0.4 a 1.2 por milhões por ano, ocorrendo principalmente em homens adultos (Rocha et al., 2018).

Diante do exposto, o presente estudo tem o objetivo de relatar um caso de Síndrome de Stevens-Johnson, na região norte do Brasil, enfatizando as características clínicas e o tratamento adotado, de modo a contribuir com a literatura médica acerca dos casos de farmacodermias. Para tanto, foi realizada a coleta de dados no prontuário médico, mediante autorização da paciente e aceitação para participação no estudo e do Hospital Geral de Palmas, exclusivamente para fins científicos. Além disso, as imagens foram capturadas durante a internação hospitalar, com autorização prévia da paciente. A elaboração desse projeto justifica-se pela escassez de relatos de casos detalhados sobre a SSJ disponíveis nas bases de dados científicos, bem como na importância da discussão sobre a abordagem terapêutica adotada no atendimento de pacientes com essa síndrome.

2. Metodologia

Trata-se de um relato de caso, abordado de forma descritiva e qualitativa, onde segundo Pereira et al. (2018), caracteriza-se como uma pesquisa que por via direta recolhe dados relativos ao estudo através do acesso aos registros médicos e aos exames fornecidos, sendo o pesquisador o instrumento primordial. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (número do parecer: 5.597.114). Foi elaborado e assinado pelas partes envolvidas o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação na pesquisa e foram respeitados os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

3. Resultados e Discussão

Paciente do sexo feminino, 70 anos, aposentada, atendida no Hospital Oswaldo Cruz (HOC) em 2021. Apresentava pápulas exantemáticas pelo corpo há 10 dias, que evoluíram com prurido e dor, intensificadas com o aumento da temperatura ambiental. Manifestava: inapetência, febre não aferida, hiperemia conjuntival, tontura, náuseas, síncope, hipomnésia esporádica, odinofagia, epigastralgia, dispneia, disúria, poliartralgia intensa e paresia de membros inferiores. Há 20 dias do atendimento, padeceu de dois episódios de síncope; em vista disto, foram prescritos lamotrigina e oxcarbazepina por neurocirurgião.

Paciente com histórico patológico de epilepsia, Doença de Parkinson e hipertensão arterial sistêmica. Em uso dos medicamentos: lamotrigina, oxcarbazepina, levodopa, benserazida, losartana e ácido acetilsalicílico. No HOC, conduziram com a suspensão de todos os medicamentos em uso e transferiram a paciente para o Hospital Geral de Palmas (HGP) com hipótese diagnóstica de SSJ. No HGP, a paciente ao exame físico apresentava: regular estado geral, eucárdica, eupnéica, normotensa, anictérica, acianótica, afebril, lúcida e orientada em tempo e espaço. Ao exame dermatológico: exantema papular em todos os membros, face e tronco anterior e posterior, com sinal de Nikolsky positivo (Figura 1). Olhos: eritema, enantema e lacrimejamento (Figura 2). Lábios e língua: edema e vesículas de conteúdo seroso. Linfonodos cervicais palpáveis no lado direito e membro inferior direito edemaciado. Os exames laboratoriais solicitados evidenciaram hiponatremia e elevação dos marcadores inflamatórios. As hipóteses diagnósticas foram: SSJ, Síndrome de Guillain-barré e arbovirose.

Figura 1 - Dorso: máculas, pápulas, ulcerações, descamação, discromia, formando lesão em placa.



Fonte: Próprio autor.

Figura 2 - Olho esquerdo: eritema, enantema e secreção serosa.

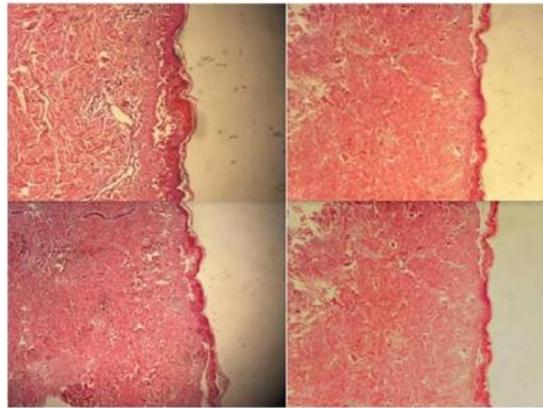


Fonte: Próprio autor.

A abordagem foi multidisciplinar, incluindo a dermatologia, infectologia, psiquiatria, clínica médica, enfermagem e nutrição. Por parecer da dermatologia, o caso foi conduzido como farmacodermia e a prescrição consistiu em: hidratação vigorosa, dieta oral para HAS, analgésicos, antieméticos, antiácidos, antitrombóticos, antihistamínicos, corticoterapia, antihipertensivo, cuidados gerais e substituição dos antiepiléticos lamotrigina e oxcarbazepina por valproato de sódio e ácido valpróico. Foram solicitadas sorologias para arboviroses e coletado material dermatológico para biópsia.

Ao quarto dia de internação, a paciente apresentou melhora do quadro dermatológico, os exames laboratoriais não apresentaram alterações consideráveis e após iniciar o uso de valproato de sódio e ácido valpróico, não ocorreram crises epiléticas. O resultado do anatomopatológico da biópsia foi liberado no décimo dia de internação, com conclusão de dermatose de interface com padrão perivascular com numerosos ceratinócitos apoptóticos intra epidérmicos (Figura 3). Em nota, o patologista descreveu que o eritema multiforme era uma possibilidade, com necessidade de correlação aos aspectos clínicos. Devido a boa evolução do quadro, a paciente recebeu alta hospitalar ao décimo dia e orientação de retornar à unidade após quinze dias para acompanhamento médico.

Figura 3 - anatomopatológico da biópsia dermatológica.



Fonte: Próprio autor.

Para detalhar a classificação dos fenótipos dessa síndrome, cita-se os seguintes tipos: SSJ, com descolamento epidérmico <10% área de superfície corporal mais máculas purpúricas generalizadas ou alvos atípicos planos; sobreposição SJS–NET, descolamento de 10– 30% mais máculas purpúricas disseminadas; NET com manchas, descolamento > 30% mais máculas disseminadas; NET sem manchas, mesmo tipo de descolamento porém sem manchas. (Creamer et al., 2016). Sendo que o caso apresentando apresenta características do tipo sobreposição SSJ-NET.

Em relação à fisiopatologia sabe-se pouco, acredita-se que essas doenças estão relacionadas a uma hipersensibilidade tardia mediada por células Th1. Há também fatores genéticos, como os acetiladores lentos, que têm dificuldade para eliminar metabólitos tóxicos de drogas; e foi descoberta uma associação de alelos do complexo HLA principal de histocompatibilidade com reações medicamentosas graves. Já na histopatologia ocorre uma morte por apoptose dos queratinócitos, mediada por células CD8 (Wong et al., 2016). Durante os estágios agudos das manifestações mais graves dessas reações, as células T CD8+ pró-inflamatórias responsivas a drogas exibem características clássicas de produção de citocinas Th1 e citólise. Essas células T podem ser encontradas no local das lesões, bem como sistemicamente. (Mifsud et al., 2021).

As recomendações para o diagnóstico de SSJ/NET, exigem coleta de história clínica completa, com especial atenção à exposição medicamentosa recente com o objetivo de identificar o fármaco causador potencial do quadro clínico e exame físico minucioso para avaliação do tipo de lesões cutâneas existentes, determinação da área cutânea atingida e avaliação do envolvimento das mucosas, além de exames complementares. Para confirmação do diagnóstico e exclusão de outra doença, recomenda-se ainda a realização de biópsia cutânea para estudo histopatológico. É importante também destacar a participação do cirurgião-dentista nesse diagnóstico, pois o acometimento bucal é intenso e frequentemente surge de forma primária. (Santos et al., 2018), (Lopes et al., 2022).

O prognóstico está relacionado com a rápida identificação da droga causadora e sua descontinuação, não se relaciona com a dose ou o tipo de droga causadora, sendo que a principal causa de morte é a sepse associada (Wong et al., 2016). No caso relatado, a descontinuação das drogas suspeitas foi feita em sua primeira entrada no hospital, o que pode ter influenciado positivamente na evolução do caso, concordando com a literatura.

Sobre as doenças que a paciente porta, foram diagnosticadas previamente a epilepsia e a doença de Parkinson (DP). Esta é caracterizada pelo acúmulo de corpos de Lewy no tecido neuronal, gerando uma neurodegeneração do sistema nervoso. Estima-se que existam cerca de 6,1 milhões de pessoas com DP em todo o mundo (Cabreira et al., 2019), já no Brasil, as estimativas giram em torno de 36 mil novos casos por ano, com uma prevalência de 200 mil indivíduos com DP (Santos et al., 2021). Seu diagnóstico baseia-se fundamentalmente nos sintomas clínicos, sendo que investigações por exames podem determinar sua

causa. Em relação ao tratamento, também é sintomatológica, feita a partir de medicamento dopaminérgico, a levodopa (Cabreira et al., 2019), a qual a paciente faz uso.

Sobre a epilepsia, pode-se afirmar que ela é definida pela hiperatividade neuronal e circuitos cerebrais levando a descargas elétricas excessivas e sincrônicas, ela acomete 1% da população mundial, e no Brasil estima-se que sejam diagnosticados 340 mil novos casos por ano. Para diagnóstico, é necessário identificar quantidade e tipo de crises, além de exames de imagem e eletroencefalograma. Já o tratamento farmacológico ocorre utilizando drogas antiepilépticas (Costa et al., 2020). No caso, o diagnóstico prévio de epilepsia existia e devido a episódios de síncope um novo encefalograma foi realizado e houve a prescrição de oxcarbazepina e lamotrigina pelo neurocirurgião responsável.

Os medicamentos antiepilépticos são comumente associados com reações de hipersensibilidade a drogas que afetam a pele, incluindo a SSJ e a NET (Mifsud et al., 2021). A SSJ pode ser relacionada a mais de 100 drogas, incluindo a carbamazepina e a lamotrigina, o desenvolvimento dessa reação com o uso dos anticonvulsivantes é raro, porém, é mais comum ocorrer nos 2 primeiros meses de uso e deve ser monitorado por pelo menos 6 semanas, e também é sugerido que as reações estão relacionadas com a dosagem. (Mockenhaupt et al., 2005). Em relação à lamotrigina, foi identificado que reações cutâneas adversas ocorrem em 8,3% dos pacientes em uso desse medicamento, com 0,04% dos pacientes desenvolvendo SSJ/NET (Bloom et al., 2017). A oxcarbazepina é um 10-ceto análogo da carbamazepina, diferenciam-se em relação ao metabolismo, já que a oxcarbazepina e seus metabólitos são quase completamente excretados pela urina, enquanto a carbamazepina tem seus metabólitos como causadores dos efeitos colaterais; por isso, a OXC é considerada mais segura. A SSJ/NET induzida por OXC é extremamente rara, com incidência de 0,5– 6/1.000.000 em 1 ano na população normal, e apenas poucos casos são descritos (Beken et al., 2017). Dessa forma, supõe-se que a causa para essa reação adversa veio do uso dos anticonvulsivantes prescritos, já que a predisposição de ocorrência e o tempo de suscetibilidade estão compatíveis com o que é apontado nas pesquisas. Porém, não se pode afirmar com exatidão qual das drogas causou, ou se foi resultado de uma interação.

Na literatura, para o tratamento é essencial a retirada precoce dos medicamentos suspeitos de serem causadores, internação em unidade de terapia intensiva, além de cuidados sintomatológicos, como: cuidado com vias aéreas, controle de temperatura, acesso venoso longe das lesões, reposição de eletrólitos, hidratação da pele, protetores gástricos, anticoagulação, colírios e solução fisiológica em lesões oculares e limpeza e hidratação da pele. Também podem ser usados fármacos como imunoglobulinas, ciclosporina, ciclofosfamida, pentoxifilina e talidomida, além de observações diárias e realização de culturas para identificar e tratar precocemente as infecções. Existem diversas atualizações nos tratamentos com medidas experimentais que demonstram algum resultado, como o uso de derivados de membrana amniótica para cobrir a superfície corporal. (Roviello et al., 2019; Lipový et al., 2021).

Ao primeiro atendimento houve correto manejo com suspensão precoce dos medicamentos suspeitos e hipótese acertada, além de reposição hidroeletrólítica e encaminhamento para unidade de terapia intensiva. Posteriormente houve a analgesia recomendada, antieméticos, antiácidos, anti-histamínicos e corticosteróides. Houve também o uso de solução salina e colírio nos olhos, além de corticosteróides nas lesões e manejo para prevenção de trombose, concordando com o que foi encontrado em fontes.

Para avaliar a probabilidade de morte nos casos de SSJ/NET usa-se o score de SCORTEN, que avalia os critérios: idade acima de 40 anos, presença de malignidade, taquicardia acima de 120 bpm, porcentagem de descolamento epidérmico acima de 10% na admissão, nível de uréia sérica acima de 10 mmol por litro, glicose sérica acima de 14 mmol por litro e bicarbonato abaixo de 20 mmol por litro (Bastujigarín et al., 2000). No caso relatado a paciente preencheu apenas o critério da idade e há dados que não foram avaliados, por isso não foi possível estimar o seu risco.

4. Conclusão

Com base no caso relatado, observa-se a importância da atuação de uma equipe multidisciplinar na investigação minuciosa da história clínica juntamente com achados laboratoriais associando com a origem das máculas eritematosas, iniciando-se a terapêutica diante da hipótese diagnóstica, visando inibir a piora clínica do paciente. Dentro dessa terapêutica é significativa a suspensão dos medicamentos em uso, por serem os possíveis responsáveis pela reação, além do tratamento sintomático associado a reposição hidroeletrólítica, promovendo a mais rápida melhora do paciente. Portanto, o caso relatado torna-se um instrumento de discussão de uma situação pertinente nos hospitais e reitera a necessidade de novos estudos acerca do tema, que merece atenção devido à grande incidência e ao alto risco de mortalidade associado.

Referências

- Beken, B., et al. (2017). Oxcarbazepine-induced Stevens–Johnson syndrome: a pediatric case report. *Oxford Medical Case Reports*, 2017(6), omx028.
- Bloom, R., & Amber, K. T. (2017). Identifying the incidence of rash, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients taking lamotrigine: a systematic review of 122 randomized controlled trials. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92, 139-141.
- Bulisani, A. C. P., et al. (2006). Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 18, 292-297.
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização. *Acta Médica Portuguesa*, 32(10).
- Cai, Z. R., et al. (2020). Toxic epidermal necrolysis associated with pembrolizumab. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(5), 1259-1265.
- Creamer, D., et al. (2016). UK guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *British Journal of Dermatology*, 174(6), 1194-1227.
- De Oliveira Costa, L. L., et al. (2020). Update on epilepsy: literature review. *Rev Med.*, 99(2), 170-81.
- Fakoya, A. O. J., et al. (2018). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis; extensive review of reports of drug-induced etiologies, and possible therapeutic modalities. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(4), 730.
- Fouchard, N., et al. (2000). SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 115(2), 149-153.
- Grünwald, P., et al. (2020). Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis–diagnosis and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 18(6), 547-553.
- Lipový, B., et al. (2021). Case Report: Wound Closure Acceleration in a Patient With Toxic Epidermal Necrolysis Using a Lyophilised Amniotic Membrane. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 649317.
- Bomfim Lopes, A. C. M., et al. (2022). Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica—a importância do cirurgião dentista no diagnóstico Stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis—the importance of the dental surgeon in the diagnosis. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(3), 10052-10063.
- Mifsud, N. A., et al. (2021). Carbamazepine induces focused T cell responses in resolved Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases but does not perturb the immunopeptidome for T cell recognition. *Frontiers in Immunology*, 12, 653710.
- Mockenhaupt, M., et al. (2005). Risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*, 64(7), 1134-1138.
- Neto, H. C., et al. (2019). Síndrome de Stevens-Johnson associada a fenitoína em pós-operatório de hemorragia intraparenquimatosa cerebral: relato de caso. *Fag Journal Of Health (FJH)*, 1(4), 169-184.
- Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. FSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_C
- Rocha, L. P. S. (2018). Relato de caso e revisão da literatura de Síndrome de Stevens-Johnson associada a episódio de varicela. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 47(3), 226-234.
- Roviello, C. F., et al. (2019). Manifestações e tratamento da necrólise epidérmica tóxica e da síndrome de Stevens Johnson/Manifestations and treatment of toxic epidermic necrolysis and Stevens Johnson's syndrome/Manifestaciones y tratamiento de la necrolisis epidérmica tóxica... *Journal Health NPEPS*, 4(1), 319-329.
- Santos, G. F., et al. (2022). Doença de Parkinson: Padrão epidemiológico de internações no Brasil. *Research, Society and Development*, 11(1).
- Shanbhag, S. S., et al. (2020). Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11, 2040622319894469.
- Wong, A., et al. (2016). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62, 468-473.