

Artigo Original

Open Access

Atuação da farmacovigilância hospitalar no manejo da síndrome de Stevens-Johnson: um relato de caso

Alan Maicon DE OLIVEIRA¹ , Fabiana Rossi VARALLO¹ 

¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

Autor correspondente: de Oliveira AM, alanoliveira@usp.br

Submetido em: 11-12-2023 Reapresentado em: 19-02-2024 Aceito em: 19-02-2024

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

A síndrome de Stevens-Johnson é uma condição que pode ser considerada rara, porém de gravidade severa, podendo ser induzida por medicamentos, sendo os antimicrobianos destacados como principais causadores. Apresentamos um caso de uma pessoa idosa que desenvolveu a síndrome, com sobreposição para Necrólise Epidérmica Tóxica, provavelmente devido ao uso do fármaco ciprofloxacino. Durante sua hospitalização, o caso foi gerenciado pelo setor de farmacovigilância (I. Sistematização de evidências científicas em saúde; II. Realização de investigação aprofundada do caso vivenciado, confrontando os dados com as informações científicas; III. Estudo da causalidade da reação adversa; IV. Desenvolvimento de um protocolo de práticas a serem seguidas, capacitação da equipe e acompanhamento das etapas; V. Organização da notificação e encaminhamento para as agências reguladoras responsáveis) e por equipe multidisciplinar. Foi realizado tratamento com base em evidências de saúde, no entanto, houve refratariedade às medidas clínicas, e a paciente progrediu com agravamento da descamação, infecção, parada cardíaca e óbito após o protocolo de ressuscitação. Além dos fatores mencionados anteriormente, adicionam-se outros aspectos que contribuíram para a gravidade do episódio: presença de multimorbidade, idade avançada, busca tardia por assistência à saúde e continuação do uso do medicamento que induziu a reação, mesmo após os sintomas iniciais. A ANVISA categorizou o evento como grave e reportável para o *Uppsala Monitoring Centre*. O serviço de farmacovigilância hospitalar atuou em conjunto com a equipe multidisciplinar, contribuiu para o pronto e adequado manejo do evento, gerenciamento de risco e educação em saúde. Este estudo oferece conteúdo para aprendizado multiprofissional, estratégias para a segurança e cuidado centrado na pessoa.

Palavras-chave: síndrome de Stevens-Johnson, anti-infecciosos, farmacovigilância, segurança do paciente, hospital.

Hospital pharmacovigilance's role in managing Stevens-Johnson syndrome: a case report

Abstract

Stevens-Johnson syndrome is a condition that is considered rare but of severe intensity, potentially induced by medications, with antimicrobials being highlighted as the main culprits. We present a case of an older individual who developed the syndrome, overlapping with Toxic Epidermal Necrolysis, likely due to the use of the drug ciprofloxacin. During hospitalization, the case was managed by the pharmacovigilance sector (I. Systematization of scientific evidence in health; II. Conducting an in-depth investigation of the experienced case, comparing data with scientific information; III. Studying the causality of the adverse reaction; IV. Developing a protocol of practices to be followed, team training, and monitoring of the steps; V. Organizing notification and referral to responsible regulatory agencies) and a multidisciplinary team. Treatment was based on health evidence; however, there was refractoriness to clinical measures, and the patient progressed with worsening skin shedding, infection, cardiac arrest, and death after the resuscitation protocol. In addition to the factors mentioned above, other aspects contributed to the severity of the episode: presence of multimorbidity, advanced age, late seeking of healthcare assistance, and continued use of the drug that induced the reaction, even after the initial symptoms. ANVISA categorized the event as severe and reportable to the *Uppsala Monitoring Centre*. The hospital pharmacovigilance service collaborated with the multidisciplinary team, contributing to the prompt and appropriate management of the event, risk management, and health education. This study provides content for multiprofessional learning, strategies for safety, and person-centered care.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, anti-infective agents, pharmacovigilance, patient safety, hospital.



Introdução

As reações adversas a medicamentos (RAM) caracterizam-se como eventos adversos recorrentes na população, inclusive quando essas pessoas estão recebendo cuidados em ambiente hospitalar. Estima-se que até 16% das hospitalizações possam resultar em eventos de RAM clinicamente significativos, representando assim um problema de saúde pública¹. Além disso, o gerenciamento de cada episódio relacionado a esses eventos pode acarretar um gasto de até 12 mil dólares ao sistema de saúde². Essas evidências ressaltam a importância da disseminação de informações sobre esse tema, a fim de que casos de RAM sejam identificados em estágios iniciais e para prevenir a evolução para quadros graves, podendo culminar em óbito. Vale destacar que as RAMs podem ser consideradas fatores de risco para aumento do tempo de internação e morbimortalidade³. Portanto, além do custo econômico, possui efeitos negativos em fatores clínicos e humanísticos.

Entre os diagnósticos de RAM graves, pode-se mencionar a síndrome de Stevens-Johnson, uma condição dermatológica que afeta a pele e as membranas mucosas. Essa síndrome também pode afetar múltiplos sistemas e, muitas vezes, resulta de uma reação adversa de hipersensibilidade, sendo os antimicrobianos os fármacos mais comuns a induzir essa síndrome^{4,5}. Observa-se que pode ocorrer a sobreposição da síndrome de Stevens-Johnson para a Necrólise Epidérmica Tóxica, resultando em uma taxa de prevalência de mortalidade entre 10% e 50%⁶.

Levando em consideração esse contexto, compreende-se a farmacovigilância⁷ como um dos serviços clínicos que compõem o cuidado farmacêutico⁸ e destina-se à prática de ações para promover a identificação, avaliação, resolução e prevenção de episódios de eventos adversos relacionados a medicamentos (Figura 1). Além disso, por meio da farmacovigilância, ocorrem estudos voltados para um melhor entendimento sobre as RAM, bem como a notificação desses casos para o sistema de vigilância de cada país, sendo também conhecida como a fase IV de desenvolvimento de medicamentos ou vigilância pós-comercialização⁷. No Brasil, anualmente, cerca de 12 mil notificações são realizadas pelos serviços nacionais de gerenciamento de risco, envolvendo a prática da farmacovigilância⁹. Isso certifica, portanto, a farmacovigilância como um pilar da segurança na assistência à saúde.

Este relato de caso apresenta o objetivo de reportar a contribuição de um serviço de farmacovigilância hospitalar na assistência de um paciente com provável síndrome de Stevens-Johnson, com sobreposição para Necrólise Epidérmica Tóxica, induzido pelo uso do medicamento ciprofloxacino. Além disso, pretende-se apresentar as recomendações de manejo elaboradas a partir do caso. Este estudo foi relatado de acordo com a diretriz de relato de caso clínico baseada em consenso (CARE *guidelines*, 2013) e obteve a aprovação do comitê de ética em pesquisa da Universidade de São Paulo (CAAE: 48459415.2.0000.5477).

Figura 1. Definições e conceitos.



Apresentação do Caso

O serviço de farmacovigilância de um hospital de ensino do interior do estado de São Paulo, instituído por um farmacêutico clínico desde o ano de 2014, identificou, avaliou e monitorou caso de RAM de paciente (sexo biológico: feminino; idade: 86 anos; cor/raça: pardo; peso: 60 kg) que iniciou o uso do fármaco ciprofloxacino conforme prescrição médica de atendimento na atenção primária à saúde no município onde residia.

A paciente era portadora de multimorbidades e a utilização do fármaco ciprofloxacino foi proposta devido à diagnóstico de infecção bacteriana e o regime posológico adotado foi de 500 mg a cada 12 horas.

De acordo com informações dos familiares, durante a farmacoterapia, paciente queixava-se de mal-estar gástrico e prostração, mas, mesmo assim, continuou o tratamento. Ela fez o uso do medicamento por sete dias. Em seguida, aproximadamente nos últimos dias de utilização do fármaco, paciente iniciou a manifestação clínica de edema facial (lábios e pálpebras) e, também, apresentava dificuldades para se alimentar, devido a isso, buscou por cuidados em serviço de saúde e prosseguiu para internação hospitalar em um primeiro estabelecimento (permanência hospitalar nesta primeira instituição: três dias).

Paciente apresentou piora do quadro clínico, foi transferida para internação no segundo hospital (onde estava instalado o serviço de farmacovigilância) e seguiu atendimento com médicos infectologistas. Paciente foi admitida apresentando lesões hiperemiadas e descamativas pelo corpo, incluindo cavidade oral e evoluiu, durante os primeiros dois dias desta internação, com aumento da descamação da pele, com maior intensidade na região dorsal, referindo dor, assim como mantinha os olhos fechados, com secreção, sem conseguir abri-los espontaneamente ou com manobras. Para as demandas oftalmológicas, foi solicitado o parecer de um oftalmologista, que indicou o tratamento para as necessidades identificadas.

Mediante ao episódio, paciente foi diagnosticada, possivelmente, com a síndrome de *Stevens-Johnson* e potencial sobreposição para *Necrólise Epidérmica Tóxica*. Foi conduzido tratamento por meio da saúde baseada em evidências. A Figura 2 apresenta o protocolo de manejo elaborado pelo serviço de farmacovigilância, sendo que apenas os itens 11, 13 e 14 não foram adotados no caso relatado, por decisão médica e avaliação clínica. Portanto, não foram realizados o exame de amostragem bacteriana da pele, nem a utilização de ciclosporina ou imunoglobulinas. Entretanto, houve refratariedade às medidas clínicas e paciente progrediu, durante os últimos quatro dias desta internação, com agravamento da descamação (lesões sanguíneas), infecção, parada cardíaca e óbito após protocolo de ressuscitação (permanência hospitalar nesta segunda instituição: seis dias).

Definiu-se, em prontuário médico, que o todo o episódio foi provocado, inicialmente, devido a reação adversa ao fármaco ciprofloxacino e, de acordo com a análise de causalidade, a reação foi classificada como "provável" (utilizou-se a ferramenta que aborda as categorias de causalidade de RAM estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde e *Uppsala Monitoring Centre* (WHO-UMC)). A Figura 3 demonstra como a ferramenta foi utilizada para a análise de causalidade do episódio, incluindo toda a justificativa relacionada ao caso, resultando na classificação como "provável".

A notificação do caso foi encaminhada para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil que categorizou o evento como grave e reportável para *Uppsala Monitoring Centre*.

Além disso, o serviço de farmacovigilância do hospital desenvolveu atividades de educação em saúde para a equipe, sendo elaborado material informativo sobre o manejo de episódios de síndrome de *Stevens-Johnson* induzida por medicamentos (Figura 2).

Sintetizando e correlacionando, a atuação do serviço de farmacovigilância ao longo de todo o caso ocorreu por meio dos seguintes tópicos:

- I. Sistematização de evidências científicas em saúde;
- II. Realização de investigação aprofundada do caso vivenciado (conectando as informações atuais ao histórico obtido por meio de contato com os familiares, além de outras instituições e profissionais de saúde visitados anteriormente pela paciente), confrontando os dados com as informações científicas;
- III. Estudo da causalidade da reação adversa associada ao medicamento (Figura 3);
- IV. Desenvolvimento de um protocolo de práticas a serem seguidas (Figura 2), capacitação da equipe e acompanhamento das etapas;
- V. Organização da notificação e encaminhamento para as agências reguladoras responsáveis.

Discussão

A patogênese da síndrome de *Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica* é atribuída a reações citotóxicas mediadas por células específicas que levam direta e indiretamente à apoptose dos queratinócitos através de mediadores¹⁰. Trata-se de evento raro, apesar dos antimicrobianos compreenderem uma das classes farmacológicas mais comuns para a ocorrência¹⁰.

Estima-se que, na Suécia, a incidência anual da síndrome de *Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica* induzida por fluorquinolonas é de 0,045/100.000 pacientes tratados⁵. A presença de comorbidades e idade avançada são fatores de risco para a mortalidade¹¹. Seu desenvolvimento associa-se com o aumento dos custos para os estabelecimentos de saúde, o que justifica a necessidade de análise do risco/benefício dessas tecnologias em saúde¹².

No Brasil, os relatos de reações cutâneas graves são raros¹³, o que pode dificultar a estimativa da frequência, a determinação dos fatores de risco e o estabelecimento de ações de mitigação de riscos. Estudo conduzido em hospital de alta complexidade de São Paulo observou que os antimicrobianos e os antiepilépticos foram os medicamentos frequentemente associados à ocorrência da síndrome de *Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica*¹⁴. Os autores verificaram que 16,7% dos pacientes com a RAM foram a óbito e 12,2% apresentaram complicações a longo prazo, sendo as oftalmológicas as mais comuns¹⁴.

Atualmente, não há tratamento considerado padrão-ouro para os cuidados¹⁰. De acordo com as diretrizes do Reino Unido¹⁵, recomenda-se a descontinuação do medicamento suspeito e cuidados de suporte multidisciplinares, os quais

Figura 2. Material informativo sugerido com recomendações para o manejo de episódios de síndrome de Stevens-Johnson induzida por medicamentos no hospital onde ocorreu o caso relatado.

Recomendações e Manejo da Síndrome de *Stevens-Johnson* induzida por reação adversa a medicamentos

1. Descontinuação do medicamento suspeito de causar a reação;
2. Gerenciamento do paciente: Unidade de Terapia Intensiva / Centros de Queimadura (isolamento, manipulação asséptica, broncoaspiração, fisioterapia);
3. Avaliação de doenças de base e infecções secundárias;
4. Controle de temperatura ambiental (30-32°C, pois reduz a perda calórica através da pele);
5. Manutenção do acesso periférico venoso distante das áreas afetadas (nenhuma linha central quando possível) / Cateteres mudados de local periodicamente;
6. Tratamento de suporte e sintomático (dor, ansiedade, reposição de líquidos, correção de eletrólitos (durante as primeiras 24 horas));
7. Nutrição enteral precoce e contínua (diminui o risco de úlcera de estresse – proteínas promovem a cicatrização das lesões) / antiácidos (hemorragia gástrica);
8. Tratamento das lesões de pele (anestésicos tópicos / antissépticos – corpo e boca) / Pele desnuda cobertas com compressas de solução fisiológica (desbridamento cirúrgico) / Tratamento de lesões bucais e oculares;
9. Realizar a profilaxia do tétano;
10. Anticoagulação profilática (heparina durante hospitalização);
11. Antibiótico profilático não é recomendado (resistência) / Amostragem bacteriana (pele – primeiro dia e a cada 48 horas)
12. Corticoides sistêmicos (o uso é controverso, pois pode causar imunossupressão e disseminação do processo infeccioso). Recomenda-se doses elevadas no início da enfermidade (48h) / Metilprednisolona;
13. Avaliar o contexto e possível indicação de uso de imunossupressores (Ciclosporina);
14. Avaliar a necessidade do uso de imunoglobulinas (diminui a produção de auto-anticorpos);
15. Monitoramento constante da farmacoterapia e do estado de saúde.

Figura 3. Utilização do algoritmo de decisão WHO-UCM para a análise de causalidade do caso relatado, com as justificativas necessárias.

Classificação de Causalidade	Critérios de Avaliação	✓ / ✗	Observação do Caso
Definida	→ Evento clínico, podendo incluir anormalidades em exames laboratoriais, com uma relação temporal plausível com a administração do medicamento	✓	<i>"Dada a gravidade do caso, não foi possível reintroduzir o medicamento para confirmar a reação adversa."</i>
	→ Não pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros medicamentos	✓	
	→ Resposta à retirada é plausível (farmacologicamente, patologicamente)	✓	
	→ Evento é definitivo farmacologicamente ou fenomenologicamente (ou seja, um distúrbio médico objetivo e específico ou um fenômeno farmacológico reconhecido)	✓	
	→ Reintrodução é aceitável, se necessário	✗	
Provável	→ Evento clínico, podendo incluir anormalidades em exames laboratoriais, com uma relação temporal razoável com a administração do medicamento	✓	
	→ Pouco provável de ser atribuído a doenças concomitantes ou outros medicamentos	✓	
	→ Resposta à retirada clinicamente razoável	✓	
	→ Reintrodução não necessária	✓	
Possível	→ Evento clínico, podendo incluir anormalidades em exames laboratoriais, com relação temporal razoável com a administração do medicamento	✓	<i>"O episódio não poderia estar relacionado a doenças concomitantes ou a outros medicamentos, considerando a saúde baseada em evidências. As informações sobre a descontinuação do medicamento estavam disponíveis."</i>
	→ Também pode ser explicado por doenças concomitantes ou outros medicamentos	✗	
	→ As informações sobre a retirada do medicamento podem estar ausentes ou não claras	✗	
Improvável	→ Evento clínico, podendo incluir anormalidades em exames laboratoriais, com um intervalo até a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável (mas não impossível)	✗	<i>"Existia uma relação temporal razoável entre o uso do medicamento e o desenvolvimento da reação adversa. Dado que a literatura científica indica que o medicamento causador da síndrome de Stevens-Johnson geralmente é iniciado entre uma semana a um mês antes do início dos sintomas. O episódio não poderia estar relacionado a doenças concomitantes ou a outros medicamentos, considerando a saúde baseada em evidências."</i>
	→ Doenças concomitantes ou outros medicamentos oferecem explicações plausíveis	✗	
Condicional / Não classificado	→ Evento clínico, podendo incluir anormalidades em exames laboratoriais	✓	<i>"Os dados e diagnóstico clínicos, assim como as informações relacionadas ao contexto do episódio da RAM, estavam disponíveis e foram avaliados."</i>
	→ Mais dados são necessários para uma avaliação adequada, ou	✗	
	→ Dados adicionais estão sob avaliação	✗	
Não acessível / Não classificado	→ Relatório sugerindo uma reação adversa	✓	<i>"Os dados e diagnóstico clínicos, assim como as informações relacionadas ao contexto do episódio da RAM, estavam disponíveis e foram avaliados. Inclusive, evidências científicas corroboravam o caso, conforme, por exemplo, apresentado por Hällgren et al.(2003) no artigo 'Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin: a review of adverse cutaneous events reported in Sweden as associated with this drug'⁵"</i>
	→ Não pode ser avaliado devido à falta de informações ou contradições	✗	
	→ Dados não podem ser complementados ou verificados	✗	

devem ser priorizados em detrimento ao tratamento sistêmico, devido à escassez de evidências sobre eficácia das terapias imunomoduladoras, corticosteroides, ciclosporinas, bem como do uso *off-label* das seguintes associações: imunoglobulina e corticosteroide; imunoglobulinas e ciclosporina; ciclosporina em monoterapia¹⁶.

Uma das limitações do manejo adequado da síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica advém da inespecificidade dos sinais prodrômicos, os quais assemelham-se à síndrome gripal¹⁷. O atraso no diagnóstico ou na busca de assistência profissional dificulta a tomada de decisão clínica mais importante para o manejo, que é a descontinuação do medicamento suspeito¹⁸, o que pode resultar no agravamento do caso, na deterioração clínica e até o óbito.

O período de latência entre o uso do medicamento e o desenvolvimento da síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica compreende outro desafio para o diagnóstico. Medeiros et al.¹⁴ observaram que o tempo médio de latência que os pacientes foram expostos aos medicamentos suspeitos antes de desenvolverem os primeiros sinais da RAM foi de 13 dias. Tal fato pode dificultar o estabelecimento de temporalidade requerido para a associação causal, sobretudo para indivíduos polimedicados¹⁹.

Neste contexto, o setor de farmacovigilância desempenha funções que auxiliam a equipe multiprofissional na investigação do caso, com vistas a precocemente identificar as causas, realizar a imputação do nexo de causalidade da RAM, buscar evidências científicas para a tomada de decisão farmacoterapêutica baseada em evidências e personalizada²⁰, além de realizar a educação em saúde²¹ para profissionais, cuidadores e pacientes, com vistas à prevenir futuras ocorrências, notificar o caso para as autoridades competentes, aportar medidas para aprimorar a segurança do paciente, bem como comunicar riscos para a regulação do mercado farmacêutico.

Apesar de toda a apresentação clínica compatível com a síndrome de Stevens-Johnson e sobreposição para Necrólise Epidérmica Tóxica, não foram realizados exames histopatológicos para confirmar o diagnóstico, o que se torna uma limitação do caso relatado. Entretanto, a avaliação sistemática realizada no acompanhamento do episódio, inclusive com a análise de causalidade por algoritmo de decisão indicado pela literatura científica²², reforça a associação da reação com o medicamento utilizado pela paciente.

Conclusão

Apresentou-se caso de indivíduo que desenvolveu RAM cutânea grave provavelmente associada ao uso de quinolona. Apesar do manejo farmacológico do evento ter sido de acordo com as recomendações de diretrizes e protocolos, o atraso no reconhecimento dos sinais e sintomas da síndrome de Stevens-Johnson e sua sobreposição para Necrólise Epidérmica Tóxica pode ter contribuído para o óbito. O serviço de farmacovigilância institucional colaborou no cuidado centrado na pessoa oferecido pela equipe multiprofissional, por meio da busca por evidências para a RAM, educação em saúde para a equipe assistencial e comunicação dos riscos para a agência sanitária.

Fontes de financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88882.328412/2019-01.

Colaboradores

Conceituação: AMO. Metodologia: AMO, FRV. Investigação: AMO. Análise Formal: AMO, FRV. Redação - Rascunho Original: AMO. Redação- Revisão e Edição: AMO, FRV

Agradecimentos

Ao Núcleo de Segurança do Paciente e ao setor de Gerenciamento de Risco em Saúde do Hospital de Ensino Santa Casa de Fernandópolis. Ao Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica da Universidade de São Paulo (CPAFF-USP).

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

- Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, et al. In-hospital adverse drug reactions in older adults; prevalence, presentation and associated drugs-a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2020;49(6):948-958. doi:10.1093/ageing/afaa188
- Abu SF, Shafie AA, Chandriah H. Cost Estimations of Managing Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Systematic Review of Study Methods and Their Influences. *Pharmacoepidemiology*. 2023;2(2):120-139. doi: https://doi.org/10.3390/pharma2020012
- Patel TK, Patel PB, Bhalla HL, et al. Impact of suspected adverse drug reactions on mortality and length of hospital stay in the hospitalised patients: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023;79(1):99-116. doi:10.1007/s00228-022-03419-7
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006;55(1):9-16. doi:10.2332/allergolint.55.9
- Hällgren J, Tengvall-Linder M, Persson M, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with ciprofloxacin: a review of adverse cutaneous events reported in Sweden as associated with this drug. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5 Suppl):S-267-S269. doi:10.1016/s0190-9622(03)00478-x
- Fernando SL, Broadfoot AJ. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ*. 2010 Mar 23;182(5):476-80. doi: 10.1503/cmaj.090401.
- World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products. Geneva: WHO; 2002.
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Coleção



- cuidado farmacêutico na atenção básica: aplicação do método clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Available from: <https://assistencia-farmacutica-ab.conasems.org.br/publicacoes/colecao/cuidado-farmacutico-metodo-clinico/>
9. Pepe VLE, Novaes HMD. Sistema Nacional de Farmacovigilância no Brasil e em Portugal: semelhanças, diferenças e desafios. Cad Saúde Pública. 2020;36(7):e00043019. Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00043019>
 10. Chang HC, Wang TJ, Lin MH, et al. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Biomedicines. 2022 Aug 28;10(9):2105. doi: 10.3390/biomedicines10092105.
 11. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2013;133(5):1197-1204. doi:10.1038/jid.2012.510.
 12. Kuula LSM, Backman JT, Blom ML. Healthcare costs and mortality associated with serious fluoroquinolone-related adverse reactions. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(2):e00931. doi: 10.1002/prp2.931.
 13. Wong A, Malvestiti AA, Hafner MFS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. Rev Assoc Med Bras 2016; 62(5):468-473. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.468>.
 14. Medeiros MP, Carvalho CHC, Santi CG, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis - retrospective review of cases in a high complexity hospital in Brazil. Int J Dermatol. 2020;59(2):191-196. doi: 10.1111/ijd.14544.
 15. Creamer D, Walsh SA, Dziejwski P, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. Br J Dermatol. 2016; 174:1194–1227. doi: 10.1111/bjd.14530.
 16. 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.
 17. Abulatan IT, Ben-David SG, Morales-Colon LA, et al. A Compilation of Drug Etiologies of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Cureus. 2023;15(11): e48728. doi: 10.7759/cureus.48728.
 18. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010;88(1):60-8. doi: 10.1038/clpt.2009.252.
 19. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, et al. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. Ther Adv Chronic Dis. 2020; 11:2040622319894469. doi: 10.1177/2040622319894469.
 20. OPAS. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D. C.: OPAS, 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5).
 21. Pitts PJ, Freeman E. Health Literacy: The Common Denominator of Healthcare Progress. Patient. 2021;14(5):455-458. doi: 10.1007/s40271-021-00537-9.
 22. Varallo FR, Planeta CS, Herdeiro MT, et al. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. PLoS One. 2017;12(2):e0171470. Published 2017 Feb 6. doi: 10.1371/journal.pone.0171470

