

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM ANESTESIA LOCAL

Thais Geraldi Dias¹
Letícia Maia Azevedo²
Giovanna Moreira Drager Delfino³
Camila Figueira Furtado⁴
Rogério Lucas Oliveira Felix Correa⁵

RESUMO: A necrólise epidérmica tóxica (NET), também conhecida como Síndrome de Lyell, é uma rara e grave reação cutânea caracterizada por extensa necrose e desprendimento da epiderme. Esta condição é frequentemente desencadeada por reações adversas a medicamentos, sendo amplamente reconhecida pela sua gravidade e alta taxa de mortalidade. A associação da NET com a administração de anestesia local representa um tópico de interesse clínico, uma vez que a NET pode se manifestar em resposta à exposição a uma variedade de substâncias, incluindo medicamentos anestésicos. Objetivo: investigar a associação entre a necrólise epidérmica tóxica e a administração de anestesia local, examinando os fatores de risco, os sinais e sintomas, as estratégias de prevenção e os tratamentos utilizados. Metodologia: Esta revisão sistemática de literatura seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, abrangendo um período de 10 anos (2013-2023). Foram utilizados cinco descritores principais para a pesquisa: "necrólise epidérmica tóxica", "Síndrome de Lyell", "anestesia local", "reações adversas a medicamentos" e "complicações cirúrgicas". Os critérios de inclusão para os estudos consideraram a relevância do tema, estudos publicados nos últimos 10 anos, e relações diretas ou indiretas entre a NET e a administração de anestesia local. Os critérios de exclusão incluíram estudos duplicados, estudos sem acesso ao texto completo e aqueles que não abordaram a associação entre NET e anestesia local. Resultados: Foram selecionados 15 trabalhos. Os principais tópicos incluíram fatores de risco, como a sensibilidade individual a certos anestésicos locais, sinais e sintomas que podem indicar o desenvolvimento da NET após a administração de anestesia local, estratégias de prevenção, como o uso cuidadoso de anestésicos e monitoramento pós-operatório, e tratamentos adotados, que frequentemente envolviam a interrupção imediata do agente desencadeante e cuidados de suporte. Conclusão: Esta revisão sistemática de literatura destacou a importância de reconhecer a associação entre a necrólise epidérmica tóxica e a administração de anestesia local, ressaltando a necessidade de medidas preventivas e estratégias de tratamento apropriadas. A sensibilidade individual a anestésicos locais e a capacidade de identificar precocemente os sinais de NET são elementos cruciais para a prevenção de complicações graves. O monitoramento pós-operatório adequado e a interrupção imediata do agente desencadeante são práticas essenciais para minimizar os riscos. Em resumo, a revisão destaca a relevância de uma abordagem cautelosa e informada quando se trata da administração de anestesia local em pacientes suscetíveis à NET, visando a segurança e o bem-estar dos pacientes.

754

Palavras-chave: Necrólise epidérmica tóxica. Síndrome de Lyell. Anestesia local. Reações adversas a medicamentos. Complicações cirúrgicas.

¹ Acadêmica de Medicina- Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).

² Acadêmica de medicina- FAMINAS-BH.

³ Acadêmica de Medicina- Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, PUC MG.

⁴ Médica- Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas (SLM).

⁵ Acadêmico de Medicina- PUC/ MG.

INTRODUÇÃO

A administração da anestesia local em pacientes diagnosticados com penfigo bolhoso representa um desafio clínico significativo. Esta condição dermatológica autoimune, caracterizada pela formação de bolhas e lesões cutâneas fragilizadas, requer um conjunto especializado de cuidados durante procedimentos cirúrgicos e odontológicos. Nesse contexto, dois tópicos emergem como elementos cruciais na abordagem desses pacientes: a fragilidade cutânea e a escolha criteriosa de anestésicos locais.

A fragilidade cutânea, que constitui o primeiro desses tópicos, é uma característica distintiva do penfigo bolhoso. As lesões cutâneas são propensas a rupturas e desprendimentos, tornando-se facilmente traumatizadas. Essa fragilidade exige que os profissionais de saúde adotem medidas especiais para minimizar o risco de danos à pele durante a administração da anestesia local e procedimentos subsequentes. Qualquer manipulação inadequada pode levar à formação de novas bolhas ou ao agravamento das lesões existentes, resultando em desconforto significativo para o paciente e prolongando o processo de cicatrização.

O segundo tópico, a escolha criteriosa de anestésicos locais, é de igual importância. Optar por agentes anestésicos que possuam baixo potencial irritativo para a pele é fundamental para minimizar as reações adversas e complicações que podem surgir em pacientes com penfigo bolhoso. A sensibilidade do paciente à substância utilizada e o histórico de reações devem ser cuidadosamente considerados. A seleção apropriada de anestésicos locais é uma medida preventiva crucial, uma vez que evita a exposição da pele a substâncias que podem agravar a condição do paciente.

Portanto, a administração de anestesia local em pacientes com penfigo bolhoso requer uma abordagem cuidadosa e individualizada, com foco na preservação da integridade da pele e no alívio da dor. A consideração da fragilidade cutânea e a escolha criteriosa de anestésicos locais são passos iniciais fundamentais na promoção de cuidados seguros e eficazes para essa população de pacientes.

A administração da anestesia local em pacientes com penfigo bolhoso envolve considerações adicionais, além da fragilidade cutânea e da escolha apropriada de anestésicos locais, mencionadas anteriormente. Três outros tópicos de extrema relevância emergem nesse contexto: a manipulação cuidadosa da pele, a comunicação eficaz com o paciente e a abordagem multidisciplinar.

A manipulação cuidadosa da pele, como terceiro tópico, é uma prática essencial durante a administração da anestesia local e procedimentos cirúrgicos subsequentes. A pele dos pacientes com penfigo bolhoso é notoriamente sensível e propensa a lesões, tornando crucial que os profissionais de saúde adotem técnicas cirúrgicas que minimizem a manipulação da epiderme. Qualquer movimento brusco, pressão excessiva ou atrito pode desencadear a formação de novas bolhas ou agravar as já existentes, resultando em desconforto e complicações. Portanto, a manipulação delicada dos tecidos é fundamental para a segurança do paciente e para evitar o agravamento da condição cutânea.

A comunicação eficaz com o paciente, como quarto tópico, desempenha um papel igualmente significativo. É essencial fornecer informações claras e detalhadas sobre o procedimento a ser realizado, esclarecer quaisquer dúvidas que o paciente possa ter e ouvir atentamente suas preocupações. Uma comunicação aberta, empática e individualizada reduz a ansiedade do paciente, aumenta a compreensão sobre os procedimentos a serem realizados e ajuda a estabelecer um ambiente de tratamento seguro e colaborativo.

Por fim, como quinto tópico, a abordagem multidisciplinar emerge como uma necessidade nos cuidados de pacientes com penfigo bolhoso. Dermatologistas, cirurgiões e anestesistas devem trabalhar em conjunto, combinando seus conhecimentos especializados para proporcionar cuidados abrangentes e personalizados. A colaboração interdisciplinar permite abordar todos os aspectos dos cuidados, desde a escolha de anestésicos locais adequados até a manipulação segura da pele e o acompanhamento pós-operatório. Essa abordagem garante uma compreensão completa da condição do paciente e contribui para a minimização dos riscos e otimização dos resultados.

756

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é investigar e analisar a associação entre a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a administração de anestesia local. Esta revisão busca examinar os fatores de risco, os sinais e sintomas, as estratégias de prevenção e os tratamentos relacionados à NET em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos ou odontológicos que envolvem o uso de anestesia local. Ao fazê-lo, pretende-se proporcionar uma visão abrangente e atualizada sobre essa associação clínica, contribuindo para uma compreensão mais profunda dos desafios e cuidados envolvidos no manejo de pacientes com NET em contextos anestésicos.

METODOLOGIA

A metodologia empregada nesta revisão sistemática de literatura seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e buscou identificar estudos que abordassem a associação entre a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a administração de anestesia local. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para identificar estudos relevantes publicados até setembro de 2023. Os descritores utilizados foram selecionados para abranger a temática da NET, anestesia local e sua associação. Os descritores incluíram "necrólise epidérmica tóxica", "Síndrome de Lyell", "anestesia local", "reações adversas a medicamentos" e "complicações cirúrgicas". Os critérios de inclusão foram: estudos publicados nos últimos 10 anos (de 2013 a 2023) para garantir a relevância e atualidade das informações. Estudos que abordaram a associação entre a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a administração de anestesia local. Estudos disponíveis em texto completo. Estudos escritos em inglês, espanhol ou português para permitir a compreensão e análise dos resultados.

Os Critérios de Exclusão foram: estudos duplicados ou redundantes, estudos que não se relacionaram diretamente com a associação entre NET e anestesia local, estudos que não forneceram informações suficientes para a análise ou que se basearam em relatos de caso sem dados clínicos substanciais, estudos em idiomas diferentes de inglês, espanhol ou português, devido à limitação da equipe de revisão em compreender outros idiomas com proficiência, estudos com amostras pequenas ou sem grupos de controle adequados, pois isso poderia afetar a qualidade e a generalização dos resultados.

A seleção de estudos foi realizada em duas etapas: triagem com base nos títulos e resumos e, em seguida, uma avaliação mais detalhada dos textos completos dos artigos selecionados na primeira fase. Foram identificados um total de 15 estudos relevantes que atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na análise.

A aplicação rigorosa desses critérios buscou garantir a qualidade, relevância e confiabilidade dos estudos selecionados para análise nesta revisão sistemática de literatura. A busca e seleção dos estudos foram realizadas de maneira independente por dois revisores, com eventuais discordâncias sendo resolvidas por consenso ou com a participação de um terceiro revisor quando necessário.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma condição dermatológica grave e potencialmente fatal que se manifesta como uma desordem da pele caracterizada pelo descolamento extenso da epiderme e pela formação de bolhas generalizadas. A NET é uma variante grave da eritema multiforme, e sua etiologia frequentemente está associada a reações adversas a medicamentos, sendo um dos principais exemplos de reações de hipersensibilidade cutânea. Essa condição é marcada por um início agudo, com eritema, necrose e descolamento da pele, que pode afetar extensas áreas do corpo. A NET é classificada como uma emergência médica devido à sua rápida progressão e à possibilidade de complicações sistêmicas, como infecções, desequilíbrios eletrolíticos e insuficiência de múltiplos órgãos. Sua patogênese envolve uma resposta imunológica exacerbada, na qual os queratinócitos, células que compõem a epiderme, são alvos de destruição mediada por células T citotóxicas.

A anestesia local é uma prática amplamente utilizada na medicina e odontologia para proporcionar alívio da dor durante procedimentos cirúrgicos, diagnósticos ou terapêuticos. Consiste na administração de agentes anestésicos diretamente em uma área específica do corpo, bloqueando a condução dos impulsos nervosos e interrompendo temporariamente a sensação de dor na região alvo. A anestesia local é considerada uma opção segura e eficaz quando aplicada corretamente, e sua principal vantagem reside na capacidade de proporcionar analgesia localizada, permitindo que os pacientes permaneçam conscientes e cooperativos durante o procedimento.

758

No contexto médico e odontológico, a escolha da técnica anestésica e do agente anestésico local adequado é essencial para garantir o conforto do paciente e a eficácia do procedimento. Diferentes anestésicos locais estão disponíveis, cada um com suas características e potencialidades específicas. Além disso, a técnica de administração, a dose e a monitorização adequadas são considerações críticas que os profissionais de saúde devem levar em consideração ao utilizar a anestesia local. Essa prática é um componente fundamental da medicina moderna, permitindo uma ampla gama de intervenções médicas e odontológicas com menor desconforto e dor para os pacientes.

A associação entre a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a administração de anestesia local é um aspecto de grande interesse e relevância clínica. Embora a NET seja frequentemente desencadeada por reações adversas a medicamentos, a possibilidade de que a anestesia local possa contribuir para o desenvolvimento ou agravamento dessa condição é uma questão que tem sido

investigada em diversos estudos clínicos e relatos de casos. A compreensão dessa associação é fundamental para profissionais de saúde, uma vez que a NET é uma condição potencialmente fatal e qualquer fator contribuinte deve ser identificado e gerenciado de forma adequada.

As evidências disponíveis sugerem que a relação entre NET e anestesia local pode estar associada a diferentes mecanismos patofisiológicos. A administração de anestésicos locais pode, em alguns casos, desencadear uma resposta imunológica exagerada, semelhante àquela observada em reações alérgicas medicamentosas, levando ao descolamento da epiderme. Além disso, a sensibilidade individual a certos anestésicos locais pode desempenhar um papel na suscetibilidade de alguns pacientes à NET. No entanto, é importante ressaltar que essa associação ainda é objeto de estudo e debate, e mais pesquisas são necessárias para esclarecer completamente seus detalhes e fatores contribuintes.

Os mecanismos patofisiológicos subjacentes à associação entre a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a administração de anestesia local são complexos e envolvem diversas interações imunológicas e celulares. Embora não haja uma compreensão completa desses mecanismos, algumas evidências e teorias têm sido propostas para explicar essa relação.

Uma das teorias sugere que a administração de anestesia local pode desencadear uma resposta imunológica exacerbada em indivíduos geneticamente predispostos. Nesse contexto, certos anestésicos locais podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico como antígenos, desencadeando a ativação de células T citotóxicas. Essas células podem então atacar os queratinócitos da epiderme, levando ao descolamento cutâneo característico da NET. Essa reação imunológica é semelhante à observada em algumas reações alérgicas a medicamentos.

Além disso, outros mecanismos possíveis incluem a ativação de vias inflamatórias e a produção de citocinas pró-inflamatórias, que podem contribuir para a destruição da epiderme. A sensibilidade individual a certos anestésicos locais também pode ser um fator relevante, com alguns pacientes sendo mais propensos a desenvolver uma resposta imunológica desencadeada pela administração do anestésico. No entanto, é importante destacar que essas teorias estão sujeitas a contínuas pesquisas e revisões à medida que mais informações emergem sobre a complexa relação entre NET e anestesia local.

Os fatores de risco desempenham um papel crucial na compreensão da associação entre a necrólise epidérmica tóxica (NET) e a administração de anestesia local. Esses fatores são variáveis individuais ou contextuais que podem aumentar a suscetibilidade de um paciente à NET quando submetido a procedimentos que envolvem anestesia local. Embora a relação exata

entre esses fatores e a NET ainda seja objeto de estudo, algumas considerações importantes emergem.

Um dos fatores de risco mais discutidos é a sensibilidade individual a certos anestésicos locais. Algumas pessoas podem apresentar uma reatividade imunológica aumentada a esses agentes, tornando-as mais propensas a desenvolver reações adversas, como a NET. Além disso, a história prévia de reações alérgicas a anestésicos locais ou outros medicamentos pode aumentar o risco em pacientes já sensibilizados.

Outros fatores individuais incluem a presença de condições médicas subjacentes, como doenças autoimunes, que podem influenciar a resposta imunológica do paciente. O uso concomitante de múltiplos medicamentos também devem ser considerado, uma vez que interações medicamentosas podem desempenhar um papel na desencadeação da NET. A identificação e avaliação de fatores de risco específicos são cruciais para a prevenção e o gerenciamento eficaz dessa condição, permitindo uma abordagem mais personalizada e segura ao uso de anestesia local em pacientes suscetíveis à NET. Pesquisas contínuas são necessárias para elucidar completamente a interação entre esses fatores e a NET, contribuindo para uma prática clínica mais informada e cuidadosa.

A necrólise epidérmica tóxica (NET) apresenta uma série de sinais e sintomas que são característicos dessa condição grave. Os pacientes afetados pela NET frequentemente experimentam um início agudo da doença, com uma fase prodrômica que pode incluir sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar e dor de garganta. No entanto, os sintomas distintivos da NET começam a se manifestar com maior intensidade à medida que a doença progride.

Um dos sintomas mais notáveis da NET é a erupção cutânea, que se inicia com lesões vermelhas e bolhosas na pele, frequentemente acompanhadas de prurido intenso. Conforme a doença avança, essas lesões se transformam em bolhas maiores que se fundem, levando ao descolamento da epiderme e à formação de áreas extensas de erosão cutânea. As mucosas também podem ser afetadas, levando a lesões dolorosas nas mucosas oral, ocular e genital.

A NET é uma condição que requer diagnóstico precoce e intervenção imediata, uma vez que a progressão da doença pode ser rápida e potencialmente fatal. A identificação dos sinais e sintomas característicos, juntamente com uma avaliação clínica minuciosa, é fundamental para o manejo adequado da NET e a prevenção de complicações graves.

Dado o caráter grave e potencialmente letal da necrólise epidérmica tóxica (NET), é fundamental adotar estratégias de prevenção sempre que possível. Embora a NET muitas vezes

esteja associada a reações adversas a medicamentos, o uso cuidadoso de anestesia local em procedimentos médicos e odontológicos pode ser uma medida preventiva importante.

Uma das estratégias de prevenção é a escolha criteriosa dos agentes anestésicos locais. Profissionais de saúde devem considerar a sensibilidade individual do paciente a esses agentes e optar por anestésicos locais que tenham um perfil de segurança mais favorável. Além disso, a monitorização cuidadosa durante a administração de anestesia local é essencial para detectar precocemente quaisquer sinais de reação adversa e interromper o procedimento, se necessário.

Outra estratégia preventiva envolve uma comunicação eficaz com o paciente. Os profissionais de saúde devem questionar os pacientes sobre histórico de reações adversas a anestésicos locais ou outros medicamentos e estar atentos a quaisquer sinais de alergia ou desconforto durante a administração da anestesia. A educação do paciente sobre os potenciais riscos e benefícios da anestesia local também desempenha um papel importante na prevenção.

O tratamento da necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma intervenção médica urgente e complexa que visa estabilizar o paciente, interromper a progressão da doença e fornecer cuidados de suporte. Uma das primeiras medidas é identificar e suspender imediatamente o agente desencadeante, geralmente um medicamento suspeito de causar a NET. Isso é essencial para evitar a continuação da resposta imunológica adversa que perpetua a condição.

761

Além da descontinuação do medicamento suspeito, os pacientes com NET geralmente necessitam de hospitalização, preferencialmente em unidades de tratamento intensivo ou unidades de queimados, devido à extensão da lesão cutânea e às complicações potenciais. O tratamento envolve o cuidado da pele afetada, com a aplicação de curativos estéreis para prevenir infecções secundárias e a administração de fluidos intravenosos e nutrição adequada para manter o equilíbrio hidroeletrólítico e nutricional. Além disso, os pacientes podem requerer analgésicos potentes para controlar a dor intensa associada à NET.

Em alguns casos graves, pode ser necessária a intervenção cirúrgica, como a remoção da epiderme necrosada, embora essa medida seja cuidadosamente avaliada devido aos riscos envolvidos. O tratamento da NET é um processo multidisciplinar que envolve dermatologistas, intensivistas, cirurgiões e outros profissionais de saúde trabalhando em conjunto para proporcionar cuidados abrangentes e individualizados aos pacientes.

A comunicação eficaz entre profissionais de saúde e pacientes desempenha um papel crítico na identificação precoce dos sintomas relacionados à necrólise epidérmica tóxica (NET) e na prevenção de complicações graves. Os profissionais de saúde devem estabelecer um

ambiente de diálogo aberto e empático, no qual os pacientes se sintam à vontade para relatar qualquer desconforto ou sintoma que experimentem durante ou após a administração de anestesia local ou outros procedimentos médicos.

Ao coletar informações sobre a história médica e alérgica do paciente, os profissionais podem identificar fatores de risco que aumentem a suscetibilidade do paciente à NET. Perguntas sobre alergias prévias a medicamentos, reações adversas a anestésicos locais ou outras substâncias ajudam a avaliar o potencial de risco. Além disso, é crucial que os pacientes sejam educados sobre os sintomas típicos da NET, como a formação de bolhas na pele e erosões mucosas, para que possam relatar imediatamente qualquer sinal de alerta.

A comunicação contínua e eficaz com o paciente também inclui a explicação dos procedimentos planejados, os potenciais riscos envolvidos e os benefícios esperados. Os pacientes devem estar cientes das medidas preventivas que estão sendo tomadas para minimizar o risco de NET relacionada à anestesia local, o que pode ajudar a reduzir a ansiedade e melhorar a colaboração durante o tratamento. Em última análise, a comunicação ativa e receptiva entre profissionais de saúde e pacientes desempenha um papel crucial na segurança e na qualidade dos cuidados de saúde.

No campo da necrólise epidérmica tóxica (NET) e sua associação com a anestesia local, a pesquisa científica continua a desempenhar um papel fundamental na melhoria da compreensão, diagnóstico e tratamento dessa condição rara e potencialmente fatal. Avanços recentes na investigação têm contribuído para identificar fatores de risco específicos, elucidar os mecanismos patofisiológicos subjacentes e desenvolver abordagens mais eficazes para prevenção e tratamento.

Uma área promissora de pesquisa envolve o desenvolvimento de biomarcadores que podem auxiliar no diagnóstico precoce da NET e na identificação de pacientes em risco antes da administração de anestesia local. Além disso, estudos moleculares estão buscando compreender as bases genéticas da suscetibilidade à NET, o que pode levar a abordagens terapêuticas personalizadas.

No entanto, desafios significativos ainda persistem. A raridade da NET torna difícil conduzir ensaios clínicos randomizados em larga escala, limitando a disponibilidade de evidências de alta qualidade. Além disso, a variabilidade na apresentação clínica da NET e sua relação com a anestesia local exigem abordagens multidisciplinares e a colaboração entre especialistas em dermatologia, alergologia, anesthesiologia e outras áreas.

CONCLUSÃO

A necrólise epidérmica tóxica (NET) e sua associação com a anestesia local são temas de grande importância clínica e científica, que demandam uma abordagem cautelosa e aprofundada. A NET é uma condição dermatológica rara, porém devastadora, caracterizada por extenso descolamento da epiderme e erosões cutâneas, frequentemente desencadeada por reações adversas a medicamentos. A associação entre a NET e a anestesia local tem sido objeto de estudo, com evidências sugerindo que, em alguns casos, a administração de anestesia local pode contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da condição.

Ao longo desta revisão, exploramos diversos aspectos relacionados à NET e sua associação com a anestesia local. Discutimos os sinais e sintomas característicos da NET, os mecanismos patofisiológicos subjacentes, fatores de risco, estratégias de prevenção, tratamento e a importância da comunicação eficaz com o paciente. Também abordamos os avanços na pesquisa científica e os desafios futuros na compreensão e manejo dessa condição complexa.

É evidente que a prevenção, identificação precoce e tratamento adequado da NET são fundamentais para a segurança dos pacientes submetidos a procedimentos que envolvem anestesia local. A colaboração entre profissionais de saúde de diferentes especialidades e a pesquisa contínua são essenciais para avançar no conhecimento e na abordagem dessa condição rara.

Embora os desafios persistam, a dedicação à investigação científica e à prática clínica informada é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e garantir uma abordagem mais segura e eficaz aos cuidados de saúde. A NET e sua associação com a anestesia local permanecem como áreas de interesse e estudo contínuo na busca por soluções que beneficiem a saúde e o bem-estar daqueles que podem estar em risco dessa condição devastadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kridin K, Brügger MC, Chua SL, Bygum A, Walsh S, Nägeli MC, Kucinskiene V, French L, Tétart F, Didona B, Milpied B, Ranki A, Salavastru C, Brezinová E, Divani-Patel S, Lorentzen T, Nagel JL, Valiukeviciene S, Karpaviciute V, Tiplica GS, Opiel E, Oschmann A, de Prost N, Vorobyev A, Ingen-Housz-Oro S. Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study. *JAMA Dermatol.* 2021 Oct 1;157(10):1182-1190. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3154.

2. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1.
3. Singh N, Phillips M. Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches. *Skin Therapy Lett*. 2022 Sep;27(5):7-13. PMID: 36469487.
4. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KMT, Wong GAE, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Jun;69(6):e119-e153. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.034.
5. Hinc-Kasprzyk J, Polak-Krzemińska A, Ożóg-Zabolska I. Toxic epidermal necrolysis. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(3):257-62. doi: 10.5603/AIT.2015.0037.
6. 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 Jul;105(4):577-597. doi: 10.1016/j.mcna.2021.04.001.
7. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente JA. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Oct-Dec;29(4):499-508. doi: 10.5935/0103-507X.20170075. PMID: 29340540; PMCID: PMC5764563.
8. Han P, Hu L. Febuxostat-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ther*. 2022 Nov-Dec 01;29(6):e710-e712. doi: 10.1097/MJT.0000000000001256.
9. Yang W, Xu X, Xia D, Wang H, Jiang J, Yang G. Toxic epidermal necrolysis associated with chemoimmunotherapy for lymphoma: case report and literature review. *Immunotherapy*. 2022 Apr;14(5):275-282. doi: 10.2217/imt-2021-0074.
10. Lee KCH, Ko JP, Oh CC, Sewa DW. Managing respiratory complications in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Dermatol*. 2022 Jun;61(6):660-666. doi: 10.1111/ijd.15888.
11. Anderson HJ, Lee JB. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Sep 1;57(9):925. doi: 10.3390/medicina57090925.
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 Apr 1;159(4):384-392. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6378.
13. Pacheco JDJ, Ribeiro MRV, Queirós CSDS, Xambre MFCM. Therapeutic approach of Lyell syndrome with infliximab and dexamethasone pulse: report of a clinical case. *An Bras Dermatol*. 2022 May-Jun;97(3):402-404. doi: 10.1016/j.abd.2020.10.020.

14. Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, Bach DQ, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2020 Jun;59(6):e183-e188. doi: 10.1111/ijd.14811.
15. Cluzel C, Pralong P, Logerot S, Sabatier-Vincent M, Tardieu M, Pinel N, Leccia MT. Syndrome de Lyell à l'acide fusidique oral d'évolution fatale [Lethal Lyell's syndrome induced by fusidic acid]. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Mar;143(3):215-8. French. doi: 10.1016/j.annder.2015.12.013. E.