

## A UTILIZAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA NA PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON

Alécia Regina Andresa Silva<sup>1</sup>  
Antônia Isla Carvalho Teixeira Cavalcante<sup>2</sup>  
Arielly Cristina Soares Oliveira<sup>3</sup>  
Thassy Hesdras de Negreiro Belarmino<sup>4</sup>  
Igor Luiz Vieira de Lima Santos<sup>5</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Stevens Johnson se trata de uma doença rara, no entanto em sua maioria dos casos é letal, que acomete principalmente homens e idosos, apesar de poder ocorrer em qualquer idade. Seu diagnóstico clínico se dá por ser uma doença na pele e nas mucosas cutâneas, onde sua emergência ocorre em reação a um medicamento ou infecção. **OBJETIVO:** O presente trabalho científico tem como objetivo evidenciar a importância do uso da ciência da farmacogenômica e farmacogenética na prevenção e tratamento da síndrome de Stevens-Johnson. **METODOLOGIA:** Revisão bibliográfica, realizada por meio de uma pesquisa aplicada no banco de dados da PubMed, Medline e Scielo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** É para síndromes como a SSJ que o estudo de áreas como a farmacogenética e a farmacogenômica são importantes, porque vão agir como um meio para prevenção e tratamento mais efetivos. Assim, a farmacogenética estuda os genes isolados, buscando um tratamento para cada indivíduo, evitando reações alérgicas de hipersensibilidade e efeitos adversos. Já a farmacogenômica estudaria os genes simultaneamente e suas variações. Hoje, como forma de evitar essas doenças são utilizados biomarcadores farmacogenômicos para alguns fármacos. Um exemplo bem comum para a SSJ é usado na Carbamazepina HLA-B\*1502. Onde, com vários estudos foi observada a associação de grande porte induzida por fármacos entre um alelo do HLA e SSJ, isso ocorreu principalmente em chineses-Han, porém em testes realizados com caucasianos, japoneses e coreanos descobriu-se que a frequência do alelo HLA-B\*1502 nessas populações é muito baixa, justificando assim a associação desse alelo ao SSJ induzido pela Carbamazepina, o que também ocorre em fármacos anticonvulsivantes que apresentam uma estrutura análoga semelhante a Carbamazepina, portanto devem ser evitados. **CONCLUSÃO:** Portanto, o alelo HLA-B\* 1502 associado a carbamazepina é um potencial desencadeador da Síndrome de Stevens Johnson, da mesma forma que o alelo HLA-B\* 5801 associado ao alopurinol.

**Palavras-chave:** SSJ, farmacogenômica, farmacogenética, biomarcadores, alelo.

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [aleciaregina32@gmail.com](mailto:aleciaregina32@gmail.com) ;

<sup>2</sup>Graduanda pelo Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [islateixeira1@gmail.com](mailto:islateixeira1@gmail.com) ;

<sup>3</sup>Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [ariellysoares14@gmail.com](mailto:ariellysoares14@gmail.com) ;

<sup>4</sup>Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [thassy129@hotmail.com](mailto:thassy129@hotmail.com) ;

<sup>5</sup>Professor orientador da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [igorsantosufcg@gmail.com](mailto:igorsantosufcg@gmail.com)

## **INTRODUÇÃO**

A grande variabilidade genética individual, em resposta aos fármacos, acaba trazendo reações adversas alergias. Como por exemplo, aproximadamente duas a três pessoas a cada milhão ao ano na Europa desenvolvem a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) que causa reação adversa cutânea grave, possuindo tempo de evolução de quadro clínico muito elevado, podendo variar entre horas ou dias, acarretando em febre generalizada, inflamação aguda e autolimitada causando bolhas flácidas inflamatórias, espalhando-se para mucosas bucal, ocular e genitálias, membros superiores e inferiores, chegando a ocupar cerca de 20% da superfície total da pele (BULISANI et al., 2006).

A síndrome de Stevens-Johnson pode se iniciar com infecções ou pelo uso de medicamentos, esse último causando uma reação de hipersensibilidade tardia a determinadas substâncias de fármacos presentes no medicamento. Cada organismo é único, assim é difícil prever os efeitos colaterais, mas, pelos exames laboratoriais usando a farmacogenética e a farmacogenômica como uma estratégia que consegue filtrar os melhores fármacos para cada organismo e prevendo quais deles podem desenvolver algum tipo de doença. Esse método de identificação de marcadores farmacogenéticos como fatores de justaposição para aderência ao potencial de ensaio clínico, usando os conhecimentos da farmacogenômica em situações em que dois ou mais marcadores farmacogenéticos estão disponíveis no mesmo indivíduo para atuarem no mesmo sítio ativo para o tratamento favorecem o prognóstico do paciente (CARVALHO et al., 2018). O presente trabalho científico tem como objetivo evidenciar a importância do uso da ciência da farmacogenômica e farmacogenética na prevenção e tratamento da síndrome de Stevens-Johnson.

## **METODOLOGIA**

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica, realizada por meio de uma pesquisa aplicada no banco de dados como PubMed, Periódicos, Medline e SciELO, utilizando as palavras chaves: farmacogenética, farmacogenômica e síndrome de Stevens-Johnson.

Foram selecionados artigos datados de 2004 a 2018, visando as informações e dados mais relevantes e excluindo conforme o conteúdo do título ou resumo. Os artigos nacionais foram os de maiores prevalência mas também utilizando com idiomas de língua espanhola, português de Portugal e língua inglesa.

## DESENVOLVIMENTO

A Síndrome de Stevens Johnson é caracterizada principalmente pela separação da camada epidérmica da pele a partir de um envolvimento mucocutâneo grave realizado por apoptose dos queratinócitos, apresentando uma aparência de pele escaldada. Os inícios dos quadros sintomáticos podem ser indeterminados abrangendo sintomas como febre, cefaleias, rinites e mialgias e as reações mucocutâneas são desencadeadas em alguns dias, assim como, simultaneamente ao envolvimento da mucosa pode ocorrer ardência ocular. Ao mesmo tempo que alguns pacientes podem desenvolver inicialmente o envolvimento da mucosa. Independentemente do modo que a doença apresente, o surgimento de dor intensa é um indicador do início de uma doença grave. O comprometimento cutâneo atinge primeiramente a face, a porção superior do tronco e as extremidades próximas, sendo geralmente poupadas as porções distais dos membros. Inicialmente as lesões surgem no formato de máculas irregulares e evoluem para pápulas, bolhas, vesículas, placas de urticária ou eritema confluyente (MARQUES, 2010).

Assim, essa doença é considerada rara, visto que, estima-se que ocorrem de 1 a 6 casos por milhão de habitantes/ano e a sua taxa de mortalidade é alta, podendo variar de 5 a 12%. O risco que ela ocorra pode aumentar desde a quarta década da vida, embora possa acometer indivíduos de qualquer idade, sendo a mesma predominante no sexo masculino. Dessa forma, os fatores desencadeadores da SSJ mais importantes são os fármacos, resultando em uma reação de hipersensibilidade. Apesar da relação da Síndrome com o fármaco possa ser determinada em 70% dos casos na maior parte deles pode ocorrer apenas uma suspeita dessa associação. As lesões cutâneas causadas por reações medicamentosas possuem um aspecto morfológico característico, pois existem algumas que identificam uma reação adversa devido a sua especificidade, permitindo um diagnóstico preciso. Sendo assim, alguns padrões de reações cutâneas associadas a fármacos são reações morbiliformes, urticária, reações de fotossensibilidade, alterações na pigmentação da pele, entre outros (MARQUES, 2010).

Desse modo, a SSJ pode ser desencadeada por inúmeras classes de fármacos, incluindo os antiepilépticos. Logo, especula-se que seja originada por meio da desregulação da imunidade celular proveniente de uma predisposição genética, o que permite que ela seja prevenida. Embora muitos estudos sejam realizados para que fármacos seguros e eficazes possam ser desenvolvidos, é inevitável que efeitos adversos possam ser desencadeados quando essa classe

de fármacos é utilizada, principalmente psiquiátricos e neurológicos, os quais obviamente são indesejados, como por exemplo, o Topiramato que possui a possibilidade de causar instabilidade, dificuldade para se concentrar e falar, entre outras complicações que prejudicam o tratamento e afetam diretamente a qualidade de vida do paciente. Assim, sabe-se que pacientes tratados com as mesmas drogas podem desencadear respostas terapêuticas diferentes (GALINDO et al., 2015).

Nesse contexto, as reações adversas a medicamentos (RAMs) são uma grande problemática na área da saúde. Visto que elas podem causar hospitalizações, aumento do tempo de pacientes nos hospitais e inclusive óbito. E as RAMs muitas vezes estão ligadas as diferenças genéticas de cada indivíduo. Há uma estimativa que 99,9% do genoma humano seja igual entres todos os indivíduos. São chamadas de mutações as diferenças que são raramente achadas no genoma humano e polimorfismos quando são mais frequentes. Esses polimorfismos podem ser relacionados com as modificações presentes no metabolismo ou com a efetividade dos fármacos. Os polimorfismos genéticos das enzimas que participam da metabolização dos fármacos são a maior fonte causadora da variabilidade na farmacocinética. No entanto, algumas distinções genéticas que não dependem de diferenças metabólicas podem alterar indiretamente as respostas dos fármacos. Como por exemplo, no tratamento da asma foi verificada uma resposta a fármacos que dependem de polimorfismos genéticos. Ou seja, os receptores B2 adrenérgicos são ativados no tratamento da asma levando a broncodilatação através do relaxamento da musculatura lisa brônquica, sendo assim, o processo de transdução de sinais pode ser alterado por meio de polimorfismo genético no adrenoreceptor B2 codificado pelo gene ADRB2 (PESSÔA et al., 2006).

Levando em consideração que os fatores genéticos podem alterar as respostas dos medicamentos, a farmacogenética e a farmacogenômica tem como alvo de estudo as diferenças genéticas presentes nos mais variados indivíduos. Em vista disso, a farmacogenética pode ser uma ferramenta que contribui na variabilidade genética promovendo um tratamento adequado para cada indivíduo, evitando efeitos adversos e reações de hipersensibilidade, visto que, as reações adversas a medicamentos então associadas, entre outras coisas, a polimorfismos genéticos. Dessa forma, a farmacogenética se atenta aos efeitos dos genes isolados, enquanto a farmacogenômica estuda de forma simultânea variados genes e suas associações. Ambas tendo objetivo principal utilizar a personalização terapêutica, a fim de otimizar o tratamento, de acordo com as diferenças genéticas de cada indivíduo. Buscando identificar genes que estejam relacionados com predisposição de doenças, modulação das respostas dos medicamentos, e

também que afetam a farmacocinética ou farmacodinâmica deles ou que tenham associação com suas reações adversas (METZGER et al., 2006).

Logo, quando o indivíduo é reexposto ao mesmo fármaco o tempo que os sintomas levam para aparecerem é menor e a sintomática é mais agressiva caracterizando uma resposta imune. Dessa forma, a SSJ pode ser explicada por duas linhas de pensamento, uma delas aponta que metabólitos reativos tem capacidade de formar ligações covalentes com proteínas, tornando-as imunogênicas, pois, são alteradas, desencadeando na indução de uma resposta imunológica. No entanto, a maneira que o fármaco é metabolizado em espécies reativas distintas, ou quando acontece uma falha em sua metabolização, depende dos mecanismos específicos de cada indivíduos, e esses mecanismos são geneticamente definidos (COSTA, 2008).

Assim, dois grupos distintos categoriza a base genética das reações adversas a fármacos. O primeiro grupo engloba os genes que são responsáveis pelos mecanismos farmacológicos, onde enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras ou até o próprio fármaco são alterados, o que tem como resultado uma acumulação fora do normal do fármaco no organismo. Já o segundo grupo está envolvido com os mecanismos do sistema imunitário os quais tem relação com a molécula HLA que é essencial para que uma resposta imune tenha início, assim como, para a morte celular, por meio da apresentação de antígeno ao linfócito T. Na maioria das reações características, há uma estimativa que a toxicidade seja resultado da associação do fármaco com o alelo específico do HLA desencadeando uma reação imunológica. No caso particular da SSJ, a célula TCD8<sup>+</sup> reconhece o antígeno que é apresentado pela molécula específica do HLA classe I, acarretando a ativação e clonagem dos linfócitos T e consequentemente morte dos queratinócitos. Assume-se que essas reações são de difícil detecção e prevenção, visto que, são complexas e de origem poligênica. Existem incontáveis genes do HLA, e entre eles o HLA-B é o mais polimórfico de todo o genoma humano, possuindo mais de 800 variantes reportadas (MARQUES, 2010).

A susceptibilidade do indivíduo também pode ser determinada através do papel exercido pelo ambiente que interage com a componente genética. Sendo assim, há uma crescente evidência de influência étnica marcada pela associação de distintos alelos do HLA com a SSJ. A hipótese de que a susceptibilidade do indivíduo é determinada geneticamente é reforçada pelo acontecimento de reações de hipersensibilidade em gêmeos monozigóticos. Portanto, o risco de resposta indesejada relacionada com o uso de um medicamento pode ser prevista por meio da análise genética de um indivíduo. Logo, as possibilidades de aplicação da

farmacogenética são amplas e englobam a identificação de novos alvos farmacológicos, melhora dos protocolos da farmacologia clínica, escolha adequada de fármacos a partir do desenvolvimento de testes genéticos. Assim como, diminuição dos custos de saúde associados a essas reações adversas. Todos esses fatores reforçam a importância do uso do estudo genético na área da prevenção primária (MARQUES, 2010).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No passado as RAMs eram consideradas imprevisíveis. No entanto, hoje em dia existem biomarcadores farmacogenômicos para um pequeno número de fármacos com intuito de prevenir reações graves. Como por exemplo, a síndrome de Stevens Johnson induzida pela Carbamazepina HLA-B\*1502 (FIGUEIREDO et al., 2008). Em 2004 na população chineses-Han houve a primeira associação de grande porte induzida por fármacos entre um alelo do HLA e SSJ. Onde foi verificado uma interação de significância estatística entre o HLA-B\*1502 e SSJ/NET induzido pela carbamazepina, na qual todos os doentes eram portadores dos alelos em contraste com apenas 3% dos portadores que se mostraram com tolerância (MARQUES, 2010).

Dessa forma, em um estudo realizado posteriormente foi verificado que houve uma permanência nessa associação com chineses-Han que moravam em outras localidades geográficas, como por exemplo, descendentes que residiam nos EUA. Em estudos seguintes essa associação também foi confirmada na China Central, e tailandeses. No entanto, essa associação não foi verificada em caucasianos, japoneses e coreanos, pois, a frequência do alelo HLA-B\*1502 nessas populações é muito baixa. Logo, esse alelo tem uma frequência no sudeste asiático muito elevada quando comparada com outras localidades (MAN et al., 2007).

Nesse contexto, em países como Taiwan, Hong-Kong, Tailândia e Malásia tem, respectivamente, uma frequência de 4.3%, 7.2%, 6.1% e 8.4% em contraste com as populações caucasiana, japonesa e coreana que apontam uma frequência entre 0-0.1%. Sendo assim, a baixa predominância desse alelo justifica o fato de que em estudos com caucasianos, japoneses e coreanos há pouca associação do HLAB\*1502 ao SSJ induzido por carbamazepina (MARQUES, 2010).

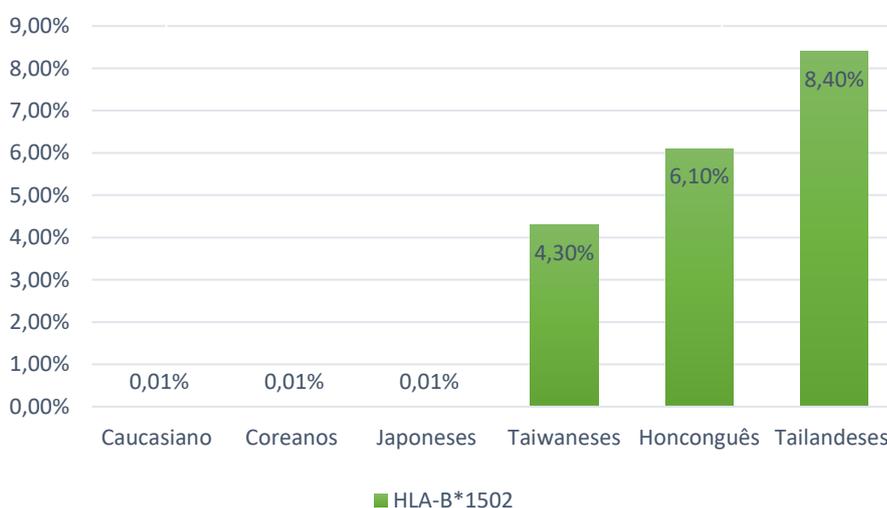
De acordo com Lochareernkul 100% dos pacientes que tinham associação entre a carbamazepina e a SSJ possuíam o alelo HLA-B\* 1502 em uma população tailandesa. Esse alelo também esteve presente em 19% dos pacientes tolerantes a carbamazepina, ou seja, uma

sensibilidade de 100% (IC 95%: 61% -100%) e 75% (IC 95%: 67% -90%) foi revelada de HLA-B \* 1502 como um teste para a associação da carbamazepina e SSJ. Logo, foi certificada a predominância da etnia asiática do referido alelo em associação da carbamazepina com SSJ (LOCHARERNKUL et al., 2008).

Assim, também estudos mostraram outras associações entre o HLA-B\*1502 e SSJ induzidos por outros anti-epilépticos semelhantes a carbamazepina, designadamente pela fenitoína em uma população tailandesa e oxacarbamazepina em uma população chinesa-Han. Portanto, o alelo HLA-B\*1502 consiste em um agente de risco para as reações de SSJ induzidas por carbamazepina e outros anti-convulsivantes de estrutura análoga. Logo, fármacos com estrutura semelhante devem, assim como a carbamazepina, serem evitados em pessoas positivas para o HLA-B\*1502 (MARQUES, 2010).

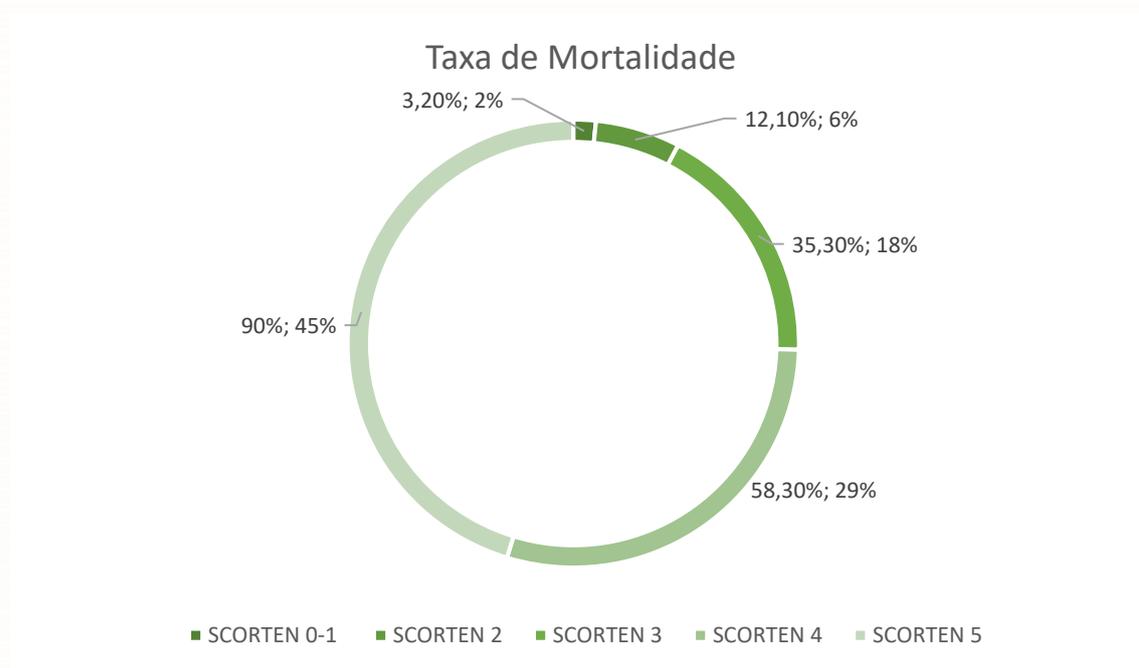
Assim como, diferentes estudos, em diversas populações, nomeadamente em chineses-Han, tailandeses, em Taiwan, e também europeus e japoneses, expressam uma intensa associação entre o alelo HLA-B\*5801 e SSJ induzido por alopurinol. Logo, apesar dessa associação ser mais intensa para os chineses em comparação com os europeus, o alelo HLA-B\*5801 é distribuído de forma mais homogênea entre os diferentes grupos étnicos, e esse fato não era constatado com o alelo HLA-B\*1502. Pode-se concluir que o HLA-B\*5801 tem uma possibilidade de ser um biomarcador genético para SSJ quando induzido por alopurinol de forma autônoma da frequência alélica, em diferentes etnias e populações. Sendo assim, A literatura menciona mais de 100 drogas relacionadas com a SSJ, as mais comumente relacionadas são sulfonamidas, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios não-hormonais e alopurinol (MARQUES, 2010).

### Presença do Alelo HLA-B\*1502



**Figura 1.** Gráfico sobre a presença do Alelo HLC-B\*1502 (MARQUES, 2011)

Nesse contexto, o gráfico e tabela a seguir apontam as variáveis como condições preditoras do prognóstico (Figura 3), assim como o risco de morte (Figura 2) dos pacientes com SSJ, a partir de um escore chamado de SCORTEN, o qual foi criado inicialmente para necrose epidérmica tóxica, no entanto pode ser utilizado para pessoas que são acometidas pela Síndrome de Stevens Johnson, queimaduras e reações cutâneas a medicamento ou feridas espoliativas. As quais, tem como ponto de similaridade o comprometimento da pele e mucosa. Ou seja, a gravidade de determinadas doenças de caráter bolhoso pode ser apontada a partir de uma escala de gravidade (BASTUJI-GARIN et al., 2000).



**Figura 2.** Gráfico referente a taxa de mortalidade (BULISANI et al., 2006)

| Critérios de Gravidade para SSJ        |
|--|
| Idade acima de 40 anos                 |
| Glicose sérica acima de 252mg/Dl       |
| Frequencia cardíaca acima de 120bpm    |
| Falhas genéticas envolvendo a epiderme |

**Figura 3.** Tabela referente aos fatores de risco (BULISANI et al., 2006)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os estudos abordados pelo artigo é possível concluir que a Síndrome de Stevens Johnson se trata de uma doença rara que geralmente acomete mais pessoas acima de 40 anos,

(83) 3322.3222

contato@conapesc.com.br

www.conapesc.com.br

com glicose sérica e frequência cardíaca altas, sendo mais comum em homens, e apresentarem falhas genéticas que envolvem a epiderme. Onde com ajuda da farmacogenômica e farmacogenética foi possível observar as reações adversas a medicamentos, como por exemplo a Carbamazepina e outros compostos com estrutura parecida que podem induzir a SSJ quando ocorre alta frequência do alelo HLA-B\*1502, fato observado em testes em diversas populações como chineses-Han, esses por ter frequência baixa do alelo não apresentou associação a SSJ pelo medicamento em questão, já em populações caucasianas, japonesas e coreanas se observou o contrário. Quando tratado do alelo HLA-B\*5801 associado ao medicamento alopurinol foi observado que em europeus, japoneses e chineses-Han houve uma grande associação a SSJ, devido a alta frequência do alelo nas populações estudadas. É importante salientar que a literatura menciona mais de 100 drogas que podem está relacionadas a SSJ, incluindo anticonvulsivantes e anti-inflamatórios não-hormonais.

## REFERÊNCIAS

BASTUJI-GARIN S. *et al*: **SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis**; <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x>; disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)40939-X/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)40939-X/fulltext); acesso em: 08/08/2019

BULISANI, A. *et al*: **Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva\***; RBTI 2006;18:3:292-297; disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n3/v18n3a12>; acesso em: 23/07/2019

CARVALHO, Ilda S. *et al*: **O papel da farmacogenética na investigação clínica**; disponível em: [https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/84715/1/IldaCarvalho\\_DM\\_jun2018\\_Final.pdf](https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/84715/1/IldaCarvalho_DM_jun2018_Final.pdf); acesso em: 23/07/2019

FIGUEIREDO, Américo M. *et al*: **Reacções adversas medicamentosas cutâneas**; disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/13266/1/Reac%C3%A7%C3%B5es%20Adversas%20Medicamentosas%20Cut%C3%A2neas.pdf>, acesso em: 23/07/2019

FRANCA. M. *et al*: **Estudo dos achados oculares na síndrome de Stevens-Johnson em pacientes de centro de referência de atendimento terciário**; disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27492009000300017](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000300017); acesso em: 23/07/2019

GALINDO, F. *et al*: **Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos**; disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485315000560>; acesso em: 23/07/2019

LOCHARERNKUL, C. *et al*: **Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\*1502 allele in Thai population; First published: 01 December 2008** <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x>; disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x>; acesso em: 09/08/2019

LONJOU, C. *et al*: **A marker for stevens-johnson syndrome**; disponível em: <https://www.nature.com/articles/428486a>; acesso em: 23/07/2019

MAN, C.B. *et al*. **Association between HLAB\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. Epilepsia**: 14 May 2007 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x>; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1528-1167.2007.01022.x>; acesso em: 09/08/2019

MARQUES, M.; **Fisiopatologia e Factores de Risco Genético associados a SSJ/NET Será possível prevenir as toxicodermias graves?**; disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/63598/2/Fisiopatologia%20e%20Factores%20de%20Risco%20Gentico%20associados%20a%20SSJ.pdf>; acesso em: 23/07/2019

METZGER, I. *et a*: **Farmacogenética; princípios aplicações e perspectivas**; disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402>; acesso em: 23/07/2019

PESSÔA, Renata F. *et al*: **Farmacogenética e farmacogenômica evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos**; disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=231&path%5B%5D=219>; acesso em: 23/07/2019

ROUJEAU, JC. *et al*: **Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis**; disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7477195>; acesso em: 23/07/2019.