

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

SÍNDROME DE DRESS, PRINCIPAIS CONCEITOS CLÍNICOS

Dhara Baldanza de Almeida Dornelas

Manhuaçu- MG

2023

DHARA BALDANZA DE ALMEIDA DORNELAS

SÍNDROME DE DRESS, PRINCIPAIS CONCEITOS CLÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da saúde

Orientador(a): Emanuelle de Lima Abreu Basile Souza Tinoco

Manhuaçu- MG

2023

DHARA BALDANZA DE ALMEIDA DORNELAS

SÍNDROME DE DRESS, PRINCIPAIS CONCEITOS CLÍNICOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Área de Concentração: Ciências da saúde

Orientador(a): Emanuelle de Lima Abreu Basile Souza Tinoco

Banca Examinadora

Data de Aprovação: __ / __ / __

Prof^a. Dra. Orientadora Emanuelle de Lima Abreu Basile Souza Tinoco

Prof^o. Dr. Gustavo Henrique de Melo da Silva

Prof^a. Dra. Natália Tomich de Paiva Miranda

Manhuaçu- MG

2023

RESUMO

A Síndrome de Dress (sigla do inglês *drug reaction with eosinofilia and systemic symptoms*), também conhecida como Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, é uma condição rara e potencialmente fatal que pode ocorrer após a exposição a certos medicamentos. Embora a Síndrome de Dress seja uma condição rara, é importante estar ciente dos sintomas e riscos associados ao uso de certos medicamentos. A detecção precoce e o tratamento imediato são essenciais para prevenir complicações graves e potencialmente fatais associadas ao Síndrome de Dress. Portanto, esse estudo teve como objetivo principal descrever os conceitos da Síndrome de Dress. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados serão utilizadas as bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e National Library of Medicine *National Institutes of Health dos EUA* (PubMed). Foram inclusos trabalhos nacionais e internacionais, em português, inglês e espanhol com textos completos e disponíveis nas versões gratuitas e pagas. Com isso, verificou-se que a síndrome de Dress é uma reação idiossincrática de hipersensibilidade induzida por medicamentos que se apresenta com erupção cutânea, envolvimento de órgãos internos e manifestações hematológicas. Os medicamentos comuns são antiepilépticos, AINEs, sulfonamidas, antibióticos. A patogênese é complexa e multifatorial. A identificação e retirada imediata da droga agressora é a base do tratamento. Aqueles com dermatite esfoliativa requerem fluido, eletrólito e suporte nutricional. Em uma série de casos, a recuperação completa foi relatada em pacientes sem envolvimento grave de órgãos tratados apenas com cuidados de suporte, incluindo corticosteroides tópicos. Nesses pacientes, não está claro se os corticosteroides sistêmicos encurtam o curso clínico. Os corticosteroides sistêmicos apresentam benefícios não comprovados para a maioria das formas de hepatotoxicidade por drogas, e não há consenso sobre seu uso.

Palavras-chave: Síndrome de Dress; Tratamento; Diagnóstico; Prevalência; Incidência; Sintomas de Dress.

ABSTRACT

Dress Syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), also known as Drug Hypersensitivity Syndrome with Eosinophilia and Systemic Symptoms, is a rare and potentially fatal condition that can occur after exposure to certain medications. Although Dress Syndrome is a rare condition, it is important to be aware of the symptoms and risks associated with the use of certain medications. Early detection and prompt treatment are essential to prevent serious and potentially fatal complications associated with Dress Syndrome. Therefore, this study aimed to describe the concepts of Dress Syndrome. For this, a narrative literature review was carried out. For data collection, the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs) and National Library of Medicine National Institutes of Health of the USA (PubMed) will be used. National and international works were included, in Portuguese, English and Spanish with complete texts and available in free and paid versions. Thus, it was found that dress syndrome is an idiosyncratic drug-induced hypersensitivity reaction that presents with rash, internal organ involvement, and haematological manifestations. Common medications are antiepileptics, NSAIDs, sulfonamides, antibiotics. The pathogenesis is complex and multifactorial. Identification and immediate withdrawal of the offending drug is the mainstay of treatment. Those with exfoliative dermatitis require fluid, electrolyte, and nutritional support. In a case series, complete recovery has been reported in patients without severe organ involvement treated with supportive care only, including topical corticosteroids. In these patients, it is unclear whether systemic corticosteroids shorten the clinical course. Systemic corticosteroids have unproven benefits for most forms of drug-induced hepatotoxicity, and there is no consensus on their use.

Keywords: Dress syndrome; Treatment; Diagnosis; Prevalence, Incidence, Dress symptoms.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
2.1 ASPECTOS GERAIS DA SÍNDROME DE DRESS.....	7
2.2 PATOGÊNESE.....	8
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	9
3 METODOLOGIA.....	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
5 CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS.....	16

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Dress (sigla do inglês *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), também conhecida como Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, é uma condição rara e potencialmente fatal que pode ocorrer após a exposição a certos medicamentos (SASI *et al.*, 2020). A síndrome foi descrita pela primeira vez em 1996 por Bocquet *et al.*, e tem sido relatada em todo o mundo, embora a incidência seja relativamente baixa. A condição é caracterizada por uma reação grave do sistema imunológico a um medicamento, causando erupção cutânea grave, linfadenopatia, eosinofilia periférica e sintomas sistêmicos, geralmente iniciada entre duas e oito semanas após o início do tratamento (OCAMPO-GARZA *et al.*, 2015).

Os sintomas iniciais podem ser semelhantes aos de uma infecção viral, caracterizada por um período de latência, incluindo febre, rash pruriginoso, cefaleia, mialgia e odinofagia. No entanto, a síndrome pode progredir rapidamente para uma condição mais grave, com erupções cutâneas generalizadas, lesões de placas endurecidas, compridas do rosto e pescoço, danos ao fígado principalmente, rins e outros órgãos, além de sintomas relatados, como tosse e falta de ar, quando há acometimento pulmonar (SASI *et al.*, 2020).

É mais comum em adultos, especialmente mulheres, mas pode afetar pessoas de todas as idades e sexos, a incidência de Dress decorre de 0.9 a 2/100.00 pacientes/ano, sendo sua taxa de mortalidade alta variando em torno de 10-20%, sendo a principal causa de óbito a necrose hepática (VILLAIZÁN, 2020).

Certos medicamentos foram associados a um risco aumentado de desenvolver uma síndrome, incluindo anticonvulsivantes aromáticos como carbamazepinas, lamotrigina e fenitoína, alopurinol, antibióticos como vancomicina e penicilina, sulfonamidas e AINEs são os mais frequentes. Embora a Síndrome de Dress seja uma condição rara, é importante estar ciente dos sintomas e riscos associados ao uso de certos medicamentos. A detecção precoce, tratamento imediato e a interrupção medicamentosa são essenciais para prevenir complicações graves e potencialmente fatais associadas ao Síndrome de Dress. Portanto, estudo acerca do tema se tornam essenciais para ampliar o conhecimento científico dos profissionais da área da saúde e da população, proporcionando uma assistência e um diagnóstico mais efetivo e seguro (SHIOHARA; KANO, 2007).

Esse estudo teve como objetivo principal descrever os conceitos da Síndrome de Dress. Já os objetivos específicos foram: Apontar os principais sintomas clínicos da doença e forma de diagnóstico; apresentar os tratamentos atuais e discutir os principais métodos de prevenção.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aspectos gerais da síndrome de DRESS

A síndrome de DRESS é uma reação cutânea grave a medicamentos caracterizada por febre, linfadenopatia, anormalidades hematológicas, envolvimento multissistêmico e reativação viral. Várias características a distinguem da reação medicamentosa morbiliforme mais comumente encontrada. Esta revisão cobrirá as características clínicas, avaliação e abordagem de tratamento recomendada para pacientes com DRESS (OCAMPO-GARZA *et al.*, 2015).

O tipo morbiliforme ou maculopapular de reação medicamentosa é a forma mais comum de reações cutâneas medicamentosas observadas tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais. Os pacientes geralmente apresentam máculas e pápulas eritematosas coalescentes na parte superior do tronco, face e extremidades, as quais evoluem para uma dermatite esfoliativa. Como o nome indica, esse tipo de erupção se assemelha a um exantema viral. No contexto do transplante de células-tronco hematopoiéticas, pode ser difícil diferenciar a erupção cutânea das alterações cutâneas encontradas na doença cutânea aguda do enxerto contra o hospedeiro, tanto clinicamente quanto por histologia (KIM *et al.*, 2015).

A maioria dos pacientes com reação medicamentosa morbiliforme se recuperará totalmente com a descontinuação do medicamento desencadeante, em um intervalo de seis a nove semanas. É recomendado o tratamento de suporte com anti-histamínicos, a antivirais em caso de DRESS ocasionada por reativação do HHV-6 e agentes imunomoduladores tópicos e, se necessário, um curso curto de corticosteroides sistêmicos, sendo o último ainda controverso, em pacientes graves, apresentando envolvimento sistêmico, com pulmonar e renal, além das transaminases elevadas, ainda pode-se utilizar prednisona 1mg/kg/dia. Em caso de pacientes que apresentem falência renal ou comprometimento pulmonar grave, é indicado o uso de imunoglobulina endovenosa 2g/kg por um período de 5 dias (MORAES, 2015).

Os médicos observaram há muito tempo, no entanto, que um subconjunto de pacientes que desenvolveu uma reação morbiliforme ou maculopapular a drogas teve um envolvimento nitidamente mais grave. Esses pacientes mais severamente afetados eram mais propensos a ter eosinofilia periférica, manifestações clínicas sistêmicas profundas, linfadenopatia, evidência de inflamação sistêmica e piores resultados. Nas últimas duas décadas, ficou claro que essa forma de reação medicamentosa - embora mais comumente se apresente como uma erupção morbiliforme - era clínica, imunológica e até farmacogeneticamente distinta da erupção maculopapular mais comum, bem como das reações medicamentosas graves Síndrome de Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (SHIOHARA; KANO, 2007).

A DRESS é uma reação adversa cutânea grave caracterizada por erupção cutânea, linfadenopatia, anormalidades hematológicas em especial eosinofilia, linfocitose atípica, leucocitose e discrasias multiorgânicas. Está associada a morbidade e mortalidade a curto e longo prazo, à reativação do vírus do herpes humano (HHV), particularmente HHV-6, vírus Epstein Barr e citomegalovírus (CMV). Esse fenômeno de reativação viral surgiu como um fator importante na

definição do DRESS/DIHS e na visão de sua fisiopatologia. A caracterização dessa síndrome complexa levou ao desenvolvimento de critérios diagnósticos específicos. Pacientes com DRESS também correm risco de sequelas autoimunes sistêmicas, que podem aparecer meses após a resolução da erupção cutânea e do acometimento sistêmico agudo (OCAMPO-GARZA *et al.*, 2015).

Ainda há muito que se sabe sobre DRESS. Sua patogênese ainda não é totalmente compreendida e será abordada a seguir. Os preditores de resultados ruins e o manejo farmacológico ideal de pacientes com DRESS ainda não são conhecidos.

2.2 Patogênese

A patogênese da síndrome de DRESS não é bem compreendida e acredita-se que consiste em uma interação complexa entre dois ou mais dos seguintes:

Uma deficiência genética de enzimas desintoxicantes levando a um acúmulo de metabólitos de drogas (OCAMPO-GARZA *et al.*, 2015). Os metabólitos ligam-se covalentemente a macromoléculas celulares causando a morte celular ou induzindo fenômenos imunológicos secundários. A ativação eosinofílica, bem como a ativação da cascata inflamatória, pode ser induzida pela liberação de interleucina-5 de células T específicas para drogas (KIM *et al.*, 2015).

Podem ocorrer associações genéticas entre associações de antígeno leucocitário humano (HLA) e hipersensibilidade a drogas. Estes incluem HLA-B*5801 esse associado a reação ao alopurinol induzindo a DRESS, HLA-B*1511 e HLA-B*3101, associado à síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) induzida por carbamazepina (CBZ) e necrólise epidérmica tóxica (NET); e muitos outros. Também foi observado que a associação de HLA-B*1502 e SSJ/NET induzida por CBZ pode ser específica da etnia, como observado em populações chinesas. Além disso, a associação de reações de hipersensibilidade medicamentosa induzida por CBZ parece ser fenótipo-específica (SASI *et al.*, 2020).

Uma possível interação vírus-medicamentosa associada à reativação viral também pode existir. Este fenômeno foi previamente observado para os vírus do herpes (principalmente o vírus Epstein-Barr [EBV]). As manifestações clínicas parecem ser resultado de uma expansão de células T vírus-específicas e inespecíficas. De fato, células T específicas para drogas foram isoladas do sangue e da pele de pacientes nos quais a síndrome de DRESS foi induzida por lamotrigina e CBZ (OCAMPO-GARZA *et al.*, 2015).

Foi considerado a associação de infecções ou reativação virais e erupções cutâneas, bem como os mecanismos de como as infecções virais podem induzir erupções cutâneas. Eles observaram que reativações sequenciais de vários vírus do herpes (HHV-6, HHV-7, EBV e citomegalovírus) podem ser detectadas coincidentes com os sintomas clínicos de reações de hipersensibilidade a medicamentos, duas hipóteses são ponderadas, uma resposta imune induzida por drogas com a reativação viral secundária a uma tempestade de citocinas ou reativação viral precoce com uma forte resposta imune antiviral (BONILLA-BUSTOS, *et al.*, 2022).

Observou-se que o padrão de reativação do vírus do herpes é semelhante ao observado na doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), sugerindo assim que o DRESS pode se assemelhar à GVHD no sentido de que as células T antivirais podem reagir de forma cruzada com as drogas e não surgem apenas da expansão oligoclonal das células T específicas da droga. (SHIOHARA; KANO, 2007).

Os autores também estudaram se condições imunossupressoras que permitem a reativação do HHV-6 poderiam ser especificamente detectadas no contexto da síndrome de hipersensibilidade anticonvulsivante (SHA). Para testar essa ideia, eles realizaram testes sorológicos para títulos de anticorpos para vários vírus e descobriram que os níveis séricos de imunoglobulina G (IgG) e as contagens de células B circulantes em pacientes com AHS diminuíram significativamente no início em comparação com grupos de controle ($P < 0,001$ e $P=0,007$, respectivamente) (SHIOHARA; KANO, 2007).

Essas alterações retornaram aos níveis normais na recuperação do paciente. Além disso, eles observaram que a reativação do HHV-6 medida por um aumento de mais de quatro vezes nos títulos de IgG do HHV-6 foi detectada exclusivamente em pacientes com AHS que apresentavam níveis reduzidos de IgG e contagens de células B, sugerindo uma associação entre a gravidade da SHA e possivelmente de DRESS (SHIOHARA; KANO, 2007).

2.3 Epidemiologia

A Síndrome de Dress é uma condição rara que ocorre em todo o mundo, com incidência relatada em várias populações. No entanto, a falta de um sistema de notificação específico torna difícil avaliar a epidemiologia global da doença. No Brasil, poucos estudos abordaram a sua incidência. A prevalência estimada é de 1 em 1.000 e 1 em 10.000 exposições a drogas (VILAÇA *et al.*, 2022).

Embora a Síndrome de Dress seja rara, ela pode ser grave e até fatal, a taxa de mortalidade associada é de 10%. A mortalidade é mais comum em pacientes com envolvimento de múltiplos órgãos e com atraso no diagnóstico e tratamento (FERREIRA *et al.*, 2017).

Os medicamentos mais frequentemente associados à Síndrome de Dress variam de acordo com a população estudada. Em um estudo na França, os medicamentos mais comuns foram a alopurinol (41,5%), os anticonvulsivantes (22,4%) e os antibióticos (16,3%), mas os autores apontaram que os anticonvulsivantes, os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroidais também são muito comuns em diversos estudos (KARDAUN *et al.*, 2013). No Brasil, os anticonvulsivantes são os principais medicamentos envolvidos (FERREIRA *et al.*, 2017).

A Síndrome de Dress é mais comum em adultos, especialmente mulheres, mas pode afetar pessoas de todas as idades e sexos. Estudos em diferentes populações relatam que a idade média desses pacientes varia de 30 a 60 anos. A DRESS é uma condição rara, mas grave, que pode ocorrer após a exposição a certos medicamentos. A incidência da doença varia em diferentes populações e países, mas a mortalidade associada pode ser alta, especialmente em pacientes com envolvimento de múltiplos órgãos (VILAÇA *et al.*, 2022).

3 METODOLOGIA

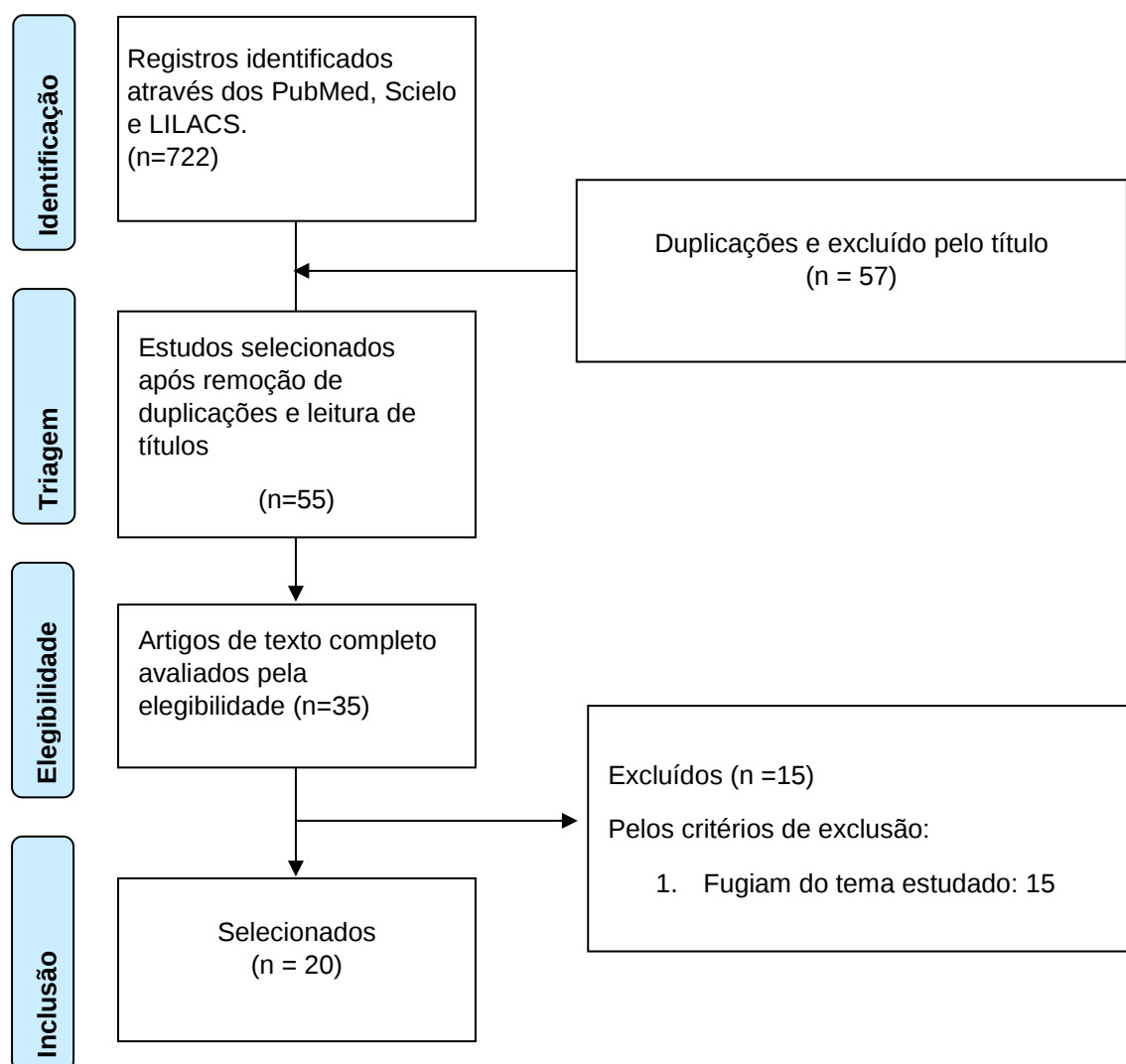
Foi realizada uma revisão de literatura narrativa. Para a coleta de dados serão utilizadas as bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e *National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA* (PubMed). Os descritores utilizados foram: Síndrome de dress; tratamento; diagnóstico, prevalência, incidência, sintomas de Dress associados através do operador booleano AND.

Os critérios de inclusão foram: trabalhos nacionais e internacionais, em português, inglês e espanhol com textos completos e disponíveis nas versões gratuitas e pagas. Os critérios de exclusão: trabalhos que não contemplavam o objetivo proposto da pesquisa; que não tivessem aderência com a área pesquisa e que estivessem indisponíveis no momento da coleta e que, portanto, não teriam relevância para esse estudo.

Os artigos foram selecionados a partir de uma leitura prévia dos resumos com a finalidade de comparar os respectivos pontos propostos, utilizados e discutidos por cada autor. Nos casos em que a leitura dos resumos não foi suficiente para o entendimento do contexto, foi acessado o artigo completo. Posteriormente será realizada a leitura seletiva dos artigos para organização das informações encontradas, uma leitura analítica para evidenciar os temas e tópicos mais relevantes a partir de uma seleção das informações que irão interessar a pesquisa de forma geral.

Com isso, foram encontrados 63 artigos no total no Scielo; 588 artigos no Lilacs e 71 no PubMed, totalizando 722 artigos. Após remoção das duplicatas (n=57), restaram 665 trabalhos, dos quais, após a análise de título foram excluídos 610 artigos. Sendo assim, foi realizada a leitura de 55 resumos, dos quais foram selecionados 35 para leitura na íntegra conforme aponta o fluxograma da figura 1. A partir da leitura dos textos completos, 20 artigos foram incluídos para a elaboração dos resultados e discussão e 15 foram excluídos por não contemplarem os critérios de elegibilidade.

Fig. 1 Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

DRESS é um processo sistêmico classicamente caracterizado por erupção cutânea, febre, linfadenopatia, anormalidades hematológicas e envolvimento visceral, sobretudo o fígado. O envolvimento da pele é o achado mais frequente no DRESS, ocorrendo em 99-100% dos pacientes, incluindo adultos e crianças, com a ressalva acima em relação ao envolvimento cutâneo como requisito para o diagnóstico. A erupção cutânea mais comumente se apresenta como uma erupção maculopapular (morbiliforme) simétrica, incluindo o tronco e as extremidades, geralmente cobrindo > 50% da área de superfície corporal, evoluindo a uma dermatite esfoliativa, possui leve acometimento de mucosas. A erupção pode ter um tom mais profundo, mais violáceo ou ameixa do que a erupção morbiliforme padrão. Sintomaticamente, os pacientes podem apresentar prurido ou dor em queimação (CHEN *et al.*, 2013).

O edema facial é observado em ~ 75% dos pacientes. Curiosamente, erupções faciais e auriculares com edema podem sinalizar que uma erupção morbiliforme induzida por drogas está progredindo ou em risco de progressão para DRESS. Notavelmente, as erupções no DRESS podem ser bastante polimórficas, e urticária, pústulas, bolhas, dermatite esfoliativa e lesões-alvo foram observadas, tornando a diferenciação de outras reações adversas cutâneas graves potencialmente difícil. Além disso, o envolvimento da mucosa pode ocorrer no DRESS, embora seja mais leve do que o observado na síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica ou eritema multiforme (SHIOHARA *et al.*, 2019).

Sinais e sintomas de inflamação sistêmica são evidentes, embora possam preceder, ocorrer concomitantemente ou retardar as manifestações cutâneas. Os pacientes podem se sentir mal-estar. Objetivamente, febre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ é o sinal mais comum da doença ocorrendo em $\geq 90\%$ dos pacientes, e linfadenopatia ocorre em 50–75% dos casos. O desarranjo hematológico é tipicamente observado, com eosinofilia ocorrendo em $\geq 90\%$ e linfocitose atípica em ~ 65–80% dos pacientes. Anormalidades adicionais no hemograma completo, como leucocitose, neutrofilia, linfocitose e monocitose, podem ser observadas em mais da metade dos pacientes (CHI *et al.*, 2014).

A característica mais preocupante da síndrome DRESS é o envolvimento de 1 ou mais órgãos internos. O fígado é o mais comumente envolvido, com hepatite ocorrendo em $\geq 50\%$ dos casos, e pode ser grave com insuficiência hepática fulminante. A doença intersticial renal e pulmonar também pode ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes. O envolvimento cardíaco é uma manifestação cada vez mais reconhecida no DRESS com consequências potencialmente perigosas, incluindo miocardite eosinofílica necrotizante aguda, trombose cardíaca, fibrose e insuficiência cardíaca congestiva. Outros órgãos podem ser afetados durante a fase aguda da doença, embora menos comumente, incluindo, entre outros, baço, pâncreas, estômago e sistema nervoso (ORTONNE *et al.*, 2015).

Drogas específicas parecem conferir risco diferencial de envolvimento de órgãos internos específicos no DRESS. Por exemplo, a sulfasalazina está associada a hepatite aguda grave, alopurinol a lesão renal, minociclina a envolvimento pulmonar e ampicilina e minociclina a miocardite. O início é comumente citado como 3 a 8 semanas após o início do medicamento culpado. Já a DRESS de início rápido ocorre ≤ 15 dias após a ingestão inicial do medicamento, que inclui normalmente antibióticos e meio de contraste iodado. Curiosamente, o DRESS de início rápido pode refletir casos de sensibilização prévia ao medicamento culpado (CHEN *et al.*, 2013).

Em qualquer paciente em que o diagnóstico de DRESS está sendo considerado, vários testes laboratoriais devem ser obtidos e analisados de perto, incluindo hemograma completo com diferencial e esfregaço de sangue periférico para avaliação de eosinofilia, presença de linfócitos atípicos e outras anormalidades hematológicas, testes de função hepática, e painel metabólico básico (LÓPEZ- ROCHA *et al.*, 2014).

Para auxiliar na confirmação diagnóstica ou em diagnóstico diferencial para DRESS foi originado um escore conhecido *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction* (RegiSCAR), este, formou alguns critérios o qual o colocou como obrigatoriedade os três sintomas presentes: hospitalização, reação suspeita de farmacodermia e erupção maculopapular e três sintomas das quatro

especificações: febre $>38^{\circ}$, linfonodomegalia de dois ou mais sítios, anormalidades hematológicas. É classificado de acordo com a pontuação <2 pontos excluído o diagnóstico de DRESS, 2-3 pontos possível, 4-5 pontos provável e > 6 pontos definido, dessa forma, precocemente é iniciado o tratamento de descontinuação da medicação ocasionadora da hipersensibilidade medicamentosa (SASIDHARANPILLAI *et al.*, 2022)

É importante ressaltar que o envolvimento visceral e as anormalidades laboratoriais podem ficar atrás das manifestações cutâneas e, portanto, exames de sangue de acompanhamento devem ser obtidos mesmo se os testes laboratoriais estiverem dentro dos limites normais nos testes iniciais em qualquer paciente que apresente erupção robusta, em particular se proeminente envolvimento facial/orelha, o paciente está se sentindo mal sistemicamente, ou tem febre ou linfadenopatia (NATKUNARAJAH *et al.*, 2011).

Testes laboratoriais adicionais devem ser conduzidos por sinais/sintomas de envolvimento de órgãos internos, por exemplo, troponinas, Creatina quinase-MB e NT-proBNP se houver suspeita de envolvimento cardíaco, ou amilase e lipase se houver suspeita de envolvimento pancreático. A urinálise e a sedimentação urinária podem ser consideradas se houver função renal anormal, embora possam não ser confiáveis no diagnóstico de nefrite intersticial aguda induzida por drogas (SHIOHARA *et al.*, 2019).

Dados atuais e recomendações sobre testes virais (por PCR ou sorologias) e interpretação dos resultados são variáveis. Finalmente, testes laboratoriais adicionais podem ser considerados para descartar diagnósticos alternativos (por exemplo, mas não limitado a anticorpo antinuclear; hemocultura; estudos virais de hepatite A, B e C; clamídia; e micoplasma (SHIOHARA *et al.*, 2019).

Os achados histológicos são variáveis na biópsia de pele no DRESS e nenhum é patognomônico. Estudos relataram disqueratose em 53-97%, espongiose em 40-78% e vacuolarização da interface em 74-91% dos casos de DRESS. Observa-se infiltrado linfocítico variando de perivascular a denso, e eosinófilos estão presentes de forma variável (algo entre 20 a 80% dos casos foram relatados). A comparação com a erupção medicamentosa morbiliforme revelou infiltrado inflamatório mais robusto e maior grau de disqueratose no DRESS, embora um subconjunto de casos de DRESS possa ter um infiltrado limitado semelhante à erupção medicamentosa morbiliforme (CHI *et al.*, 2014).

Finalmente, embora a presença de linfócitos atípicos na histologia tenha sido sugerida como uma característica potencial de DRESS, linfócitos atípicos foram observados em um estudo retrospectivo em aproximadamente um terço dos casos de DRESS e erupção medicamentosa morbiliforme. Dada a variabilidade nos achados histológicos, os autores não recomendam a realização de biópsia de pele para distinguir erupção medicamentosa morbiliforme de DRESS, pois os achados são evolutivos e variáveis, não possuindo características típicas a fim de confirmar o diagnóstico. Em vez disso, a utilidade da biópsia de pele em casos potenciais de DRESS reside na exclusão de diagnósticos alternativos, embora mesmo aqui o diagnóstico possa ser desafiador, pois os achados histológicos no DRESS podem imitar os de eritema multiforme (ORTONNE *et al.*, 2015).

Os sinais e sintomas mais comuns de envolvimento cardíaco em pacientes com DRESS são dispneia, taquicardia, hipotensão e dor torácica; no entanto, os pacientes podem ser inicialmente assintomáticos. Dado o potencial

de morbidade significativa e mortalidade rápida, alguns especialistas aconselham a triagem cardíaca, incluindo ECG e ecocardiograma, em qualquer paciente com diagnóstico de DRESS. Outros testes adicionais são conduzidos por meio da necessidade vista através do exame físico e anamnese, como teste de função pulmonar e tomografia computadorizada. (NGUYEN *et al.*, 2020).

A intervenção mais importante na síndrome DRESS é a descontinuação imediata do medicamento culpado. Isso requer a identificação correta do medicamento, o que pode ser bastante desafiador, pois muitos pacientes tomam vários medicamentos. Atualmente, não há teste durante a doença ativa que possa determinar com segurança o medicamento culpado; portanto, o padrão-ouro é a identificação com base no histórico do paciente, juntamente com o reconhecimento de medicamentos de “alto risco”. Para alcançar o último, os médicos geralmente se baseiam em relatos de medicamentos de alto risco (KANO *et al.*, 2015).

Recomenda-se uma equipe multidisciplinar composta pelos especialistas adequados, dependendo dos órgãos envolvidos. Em caso de doença grave do órgão, cuidados intensivos podem ser necessários. Notavelmente, recomendamos atendimento em um hospital com dermatologistas e outros especialistas familiarizados com esta doença para garantir diagnóstico, monitoramento e tratamento corretos. Os corticosteroides sistêmicos são atualmente o tratamento de escolha para DRESS, embora não haja um algoritmo de dosagem acordado (CHEN *et al.*, 2013).

Enquanto alguns especialistas defendem 1- 1,5 mg/kg de prednisolona oral diariamente durante a doença ativa, outros são mais agressivos. Geralmente tratamos DRESS com metilprednisolona EV 30 mg/kg em pulsos por 3 dias, dependendo da gravidade da doença e das comorbidades, prescreve-se preferencialmente metilprednisolona em pacientes com DRESS, uma vez que a prednisona requer metabolismo hepático para a forma ativa e via de administração EV para contornar o potencial de diminuição da absorção em pacientes hospitalizados (LÓPEZ-ROCHA *et al.*, 2014).

A prednisona pode se manter com a dose de 1mg/kg/dia por até 6 meses após a melhora clínica do quadro do paciente sendo realizado o desmame durante esse período a fim de evitar recidiva da clínica. Além de manter as medicações dos quadros sintomáticos referidos, como febre, mal-estar, podendo ser usados os antitérmicos, antieméticos, hidratação, corticoide tópico. (BONILLA- BUSTOS, *et al.*, 2022).

Natkunarajah *et al.* (2011) tratou 10 pacientes com metilprednisolona por 3 dias consecutivos (500 mg/dia < 90 kg; 1000 mg/dia > 90 kg) seguido por 30 mg de prednisolona. Eles observaram uma resolução rápida nas manifestações do paciente, embora um paciente ainda apresentasse insuficiência hepática fulminante, necessitando de transplante. Os especialistas geralmente concordam que é aconselhável uma redução lenta ao longo de semanas a meses, uma vez que as anormalidades clínicas e laboratoriais se estabilizem, dada a propensão de recidiva do DRESS.

Alegadamente, muitos casos de DRESS são tratados apenas com corticosteroides tópicos. É importante ressaltar que os corticosteroides sistêmicos reduzem significativamente o risco de morte por miocardite associada ao DRESS e, curiosamente, altas doses de corticosteroides sistêmicos iniciadas no início da doença estão associadas à redução da reativação do HHV6 (KANO *et al.*, 2015).

Numerosos agentes e caminhos alternativos foram tentados nos casos em que os corticosteroides sistêmicos foram contraindicados ou falharam, incluindo ciclofosfamida, ciclosporina, interferons, micofenolato de mofetil, muromonab-CD3, rituximabe e plasmáfereze. Um estudo retrospectivo caso-controle feito por Nguyen *et al.* (2020) mostrou resultados positivos com ciclosporina em pacientes que não podiam receber glicocorticoides. A ciclosporina pode ser benéfica no DRESS devido ao seu rápido início de ação como um inibidor da proliferação de células T. Dado o aumento de dados sugerindo que a reativação viral exacerba o DRESS, o tratamento com agentes antivirais, particularmente ganciclovir, também pode ser considerado.

De acordo com um estudo de Chen *et al.* (2013b) > 11% dos pacientes DRESS são afetados por complicações crônicas. As sequelas de longo prazo podem ser uma continuação da disfunção orgânica que se desenvolveu durante a fase aguda da doença ou aparecer após um período sem sintomas, em alguns casos após muitos meses. Em pacientes mais jovens, as sequelas de longo prazo tendem a se manifestar como doença autoimune (tireoidite autoimune, diabetes tipo 1, alopecia, miocardite, penfigoide bolhoso, vitiligo, esclerodermia e lúpus eritematoso sistêmico), enquanto pacientes idosos podem apresentar falência de órgãos-alvo.

Não há diretrizes acordadas em relação à frequência e duração do acompanhamento do paciente, mas as sequelas de longo prazo podem começar até 2 anos após a doença aguda, então o acompanhamento de rotina por pelo menos esse período é geralmente aconselhável. Os pacientes também podem sofrer de depressão, ansiedade e medo de tomar medicamentos. Recomenda-se a triagem sistemática de sintomas psicológicos durante os primeiros 12 meses após a doença (CHEN *et al.*, 2013).

5 CONCLUSÃO

A síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma reação idiossincrática de hipersensibilidade induzida por medicamentos que se apresenta com erupção cutânea, envolvimento de órgãos internos como fígado, pulmão ou rim, linfadenopatia e manifestações hematológicas, como eosinofilia e linfócitos atípicos. É uma condição rara com incidência anual de 1/100.000.

Há uma latência de 2 a 8 semanas entre a exposição ao medicamento e o início da erupção cutânea na síndrome de dress, que é maior do que na maioria das outras reações medicamentosas. Os culpados mais comuns são antiepilépticos como carbamazepina, lamotrigina ou fenitoína, AINEs, sulfonamidas como sulfasalazina, dapsona, trimetoprim-sulfametoxazol ou sulfadiazina, antibióticos como vancomicina, minociclina ou penicilina, e alopurinol. A patogênese é complexa e multifatorial.

A identificação e retirada imediata da droga agressora é a base do tratamento. Aqueles com dermatite esfoliativa requerem fluido, eletrólito e suporte nutricional. Em uma série de casos, a recuperação completa foi relatada em pacientes sem envolvimento grave de órgãos tratados apenas com cuidados de suporte, incluindo corticosteroides tópicos. Nesses pacientes, não está claro se os corticosteroides sistêmicos encurtam o curso clínico. Os corticosteroides sistêmicos apresentam benefícios não comprovados para a maioria das formas

de hepatotoxicidade por drogas, e não há consenso sobre seu uso. No entanto, os pacientes podem apresentar uma boa resposta clínica com o início do corticosteroide sistêmico. Dada a alta variabilidade na apresentação clínica, o diagnóstico dessa síndrome em muitos casos requer muita suspeição e julgamento clínico. O tema de DRESS, uma farmacodermia grave e potencialmente fatal, sendo hoje pouco estudada e conhecida, possui uma escassez de literatura e uma falta de estudos, é de grande importância que seja mais estudada e reconhecida de forma precoce, assim iniciando de forma mais rápida o reconhecimento e retirada da medicação desencadeante, levando a uma melhor evolução do quadro clínico, diminuindo risco de complicações e sintomas sistêmicos mais graves.

REFERÊNCIAS

- BONILLA-BUSTOS, Ana Bolena; MORIBE-QUINTERO, Isabel Cristina; GÓMEZ-URREGO, José Fernando. Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, v. 31, n. 2, p. 51-57, 2022. doi:10.35366/109665.
- CHEN, Yi-Chun *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. ***Dermatologica Sinica***, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 196-204, dez. 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006>.
- CHEN, Yi-Chun *et al.* Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from taiwan. ***Journal Of The American Academy Of Dermatology***, [S.L.], v. 68, n. 3, p. 459-465, mar. 2013b. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.009>.
- CHI, M.-H. *et al.* Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). ***British Journal Of Dermatology***, [S.L.], v. 170, n. 4, p. 866-873, abr. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12783>.
- FERREIRA, Maria Inês Perelló Lopes *et al.* DRESS: relato de caso com estudo genético. ***Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia***, [S.L.], v. 1, n. 4, p. 1, 2017. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20170061>.
- KANO, Yoko *et al.* Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the asian research committee on severe cutaneous adverse reactions (ascar). ***The Journal Of Dermatology***, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 276-282, 27 jan. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12770>.
- KARDAUN, S.H. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. results from the prospective regiscar study. ***British Journal Of Dermatology***, [S.L.], v. 169, n.

5, p. 1071-1080, 31 out. 2013. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12501>.

KIM, Sang-Hoon *et al.* Superoxide Dismutase Gene (SOD1, SOD2, and SOD3) Polymorphisms and Antituberculosis Drug-induced Hepatitis. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 88, 2015. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology and The Korean Academy of Pediatric Al. <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2015.7.1.88>

López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Revista Alergia Mexico* (Tecamachalco, Puebla, Mexico : 1993). 2014 Jan-Mar;61(1):14-23. PMID: 24912998.

NATKUNARAJAH, Janakan *et al.* Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. **European Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 385-391, maio 2011. John Libbey Eurotext.
<http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2011.1300>.

NGUYEN, Emily *et al.* Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. **Jama Dermatology**, [S.L.], v. 156, n. 6, p. 704, 1 jun. 2020. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0048>.

MORAES, Janaína Cappi. A Síndrome Dress: uma atualização. **CuidArte, Enferm**, p. 86-90, 2015.

OCAMPO-GARZA, Jorge *et al.* Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS): estudio retrospectivo de nueve casos. **Revista Médica de Chile**, [S.L.], v. 143, n. 5, p. 577-583, maio 2015. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID).
<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872015000500004>.

ORTONNE, N. *et al.* Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 173, n. 1, p. 50-58, 16 abr. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13683>.

SASIDHARANPILLAI, Sarita *et al.* RegiSCAR DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a comparative analysis. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 13, n. 1, p. 40, 2022. http://dx.doi.org/10.4103/idoj.idoj_196_21

SASI, Sreethish *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Secondary to Naproxen: a case report and literature review. **Case Reports In Acute Medicine**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 63-72, 26 ago. 2020. S. Karger AG.
<http://dx.doi.org/10.1159/000509712>.

SHIOHARA, Tetsuo; KANO, Yoko. A Complex Interaction Between Drug Allergy and Viral Infection. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 33, n. 1-2, p. 124-133, 28 set. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-007-8010-9>.

SHIOHARA, Tetsuo *et al.* Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. **Allergology International**, [S.L.], v. 68, n. 3, p. 301-308, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>.

VILAÇA, David Henrique Vieira *et al.* Aspectos clínicos e laboratoriais da Síndrome de Dress associado a carbamazepina: uma revisão sistematica. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 18378-18386, 8 set. 2022. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv5n5-047>.

VILLAIZÁN VILLAIZÁN, Silvia Liliana Mercedes. Incidencia y características Clínicas de Dress en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2017-2020. 2020. <https://hdl.handle.net/20.500.14138/4609>