

Síndrome DRESS: uma revisão do diagnóstico e do tratamento

Ana Claudia de Moraes Bastos Castilho Rivas¹, Jefferson Matheus Nunes Dutra², Patrícia Suenne Souza Araújo³, Maria Cristina Alves de Queiroz Campos⁴, Mauricio Nascimento Ribeiro Filho⁵, Julia Hasegawa⁶, Thais Pereira Gomes Franco⁷, Jaqueline Giselle Farias Fernandes⁸, Leonardo Cortes de Aguiar Franco⁹, Marcos Antônio de Aguiar Franco Júnior¹⁰, Talita Barbosa Gomes¹¹, Rodrigo Daniel Zanoni¹².

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Este artigo tem por objetivo realizar uma varredura da literatura médica vigente sobre síndrome de DRESS. Revisão integrativa no banco de dados da BVS, LILACS, SciELO, PubMed de trabalhos publicados entre 2019 e 2023, combinando os descritores "síndrome de DRESS", "diagnóstico" e "tratamento" ao descritor booleano "AND". A síndrome DRESS é uma farmacodermia que pode ser causada por diversas medicações (principalmente os anticonvulsivantes), identificadas como antígeno pelo organismo, desencadeando hipersensibilidade de linfócitos T. O tempo entre exposição e reação varia de duas a seis semanas. Conclui-se que a Síndrome DRESS é uma reação grave de hipersensibilidade induzida por drogas com alta morbimortalidade. Essa revisão demonstra a importância do diagnóstico precoce e a suspensão da medicação. Ainda são necessários mais estudos para consenso diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Síndrome DRESS, diagnóstico, tratamento.

DRESS syndrome: a review of diagnosis and treatment

ABSTRACT

This article aims to scan the current medical literature on DRESS syndrome. Integrative review in the BVS, LILACS, SciELO, PubMed database of works published between 2019 and 2023, combining the descriptors "DRESS syndrome", "diagnosis" and "treatment" with the Boolean descriptor "AND". DRESS syndrome is a pharmacodermia that can be caused by several medications (mainly anticonvulsants), identified as an antigen by the body, triggering hypersensitivity of T lymphocytes. The time between exposure and reaction varies from two to six weeks. It is concluded that DRESS Syndrome is a severe drug-induced hypersensitivity reaction with high morbidity and mortality. This review demonstrates the importance of early diagnosis and medication suspension. More studies are still needed to reach a consensus on diagnosis and treatment.

Keywords: Drug Eruptions, Diagnosis, Treatment.

Instituição afiliada – ¹Universidade Federal de Sergipe (UFS). ²Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). ³Faculdade Pernambucana de Saúde. ⁴UNINASSAU. ⁵Universidade Ceuma. ⁶Centro Universitário Campo Real. ⁷Universidade Salvador (UNIFACS). ⁸CESMAC. ⁹Universidade Católica De Pernambuco (UNICAP). ¹⁰UNITPAC. ¹¹Mestre em Ensino de Ciências da Saúde e Ambiente pelo Centro Universitário Plínio Leite (UNIPLI). ¹²Mestre em Saúde Coletiva pela Faculdade São Leopoldo Mandic Campinas.

Dados da publicação: Artigo recebido em 28 de Abril e publicado em 18 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1238-1247>

Autor correspondente: Ana Claudia de Moraes Bastos Castilho Rivas - ac_rivas@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A Síndrome DRESS é um acrônimo em inglês que significa Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, ou seja, Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (SHSD). Faz parte das reações adversas graves, com estimativa de que causada em 0,9 a 2 casos por 100.000 pacientes por ano. Porém, em pacientes hospitalizados expostos a inúmeras medicações, a DRESS é a causa de 10 a 20% de todas as erupções medicamentosas (CALLE *et al.*, 2023).

Os mecanismos fisiopatológicos da síndrome DRESS ainda não estão totalmente elucidados, contudo parecem envolver aspectos metabólicos das drogas que a causam, bem como dos eventos imunes desencadeados por elas. A incidência da síndrome DRESS entre os familiares de primeiro grau do paciente é elevada e a condição pode também ser desencadeada por uma infecção viral. Das medicações que mais comumente causam a síndrome DRESS sabe-se que alguns pacientes exibem uma incapacidade genética de depurar os produtos metabólicos tóxicos do óxido arenoso, contido nas medicações anticonvulsivantes aromáticas, normalmente metabolizados no fígado, e que a acetilação lenta da sulfonamida aumenta o risco dessa síndrome (MANIERI *et al.*, 2023).

Apesar da patogênese dessa síndrome ainda não estar bem elucidada, é importante destacar que inicialmente ocorre a proliferação de linfócitos T ativados, incluindo CD4 e CD8 e o aumento de linfócitos T reguladores. Essas últimas com função de suprimir e regular o sistema imunológico. Essa proliferação de células T reguladoras explica a reativação de herpesvírus humano 6 e 7, Epstein-Barr vírus e citomegalovírus. Essa reativação é uma característica muito comum nos casos de DRESS e apresentam relação com a gravidade do caso. Esse quadro pode ser prolongado e duradouro, pois mesmo após a suspensão da droga, a resposta celular e humoral para o vírus e a desregulação imune subsequente permanecem perpetuando a reação (BECK, 2024).

A síndrome de DRESS apresenta um longo intervalo entre o uso do medicamento e o início do exantema e outros sintomas. Esse intervalo inclui cerca de 2 a 8 semanas, enquanto as erupções morbiliformes aparecem entre 4 a 9 dias e para síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou necrólise epidérmica tóxica (NET) de 4 a 28 dias. Por isso a importância de conter na anamnese não apenas o passado recente do uso de medicamentos, mas também aqueles que o paciente recebeu até 2 meses antes do

aparecimento da erupção cutânea (ISAACS; CARDONES; RAHNAMA-MOGHADAM, 2018).

Além disso, SSJ e a NET caracterizam-se por pequenas vesículas e máculas purpúricas generalizadas e posteriormente, ocorre descolamento cutâneo, diferentemente do que ocorre na DRESS. Na NET esse descolamento pode atingir mais de 30% da superfície corporal. Ademais a eosinofilia e os linfócitos atípicos não são habitualmente observados na SSJ e na NET sendo mais frequentes, nestas patologias, a leucopenia e a linfopenia. Na SSJ é comum o aumento das enzimas hepáticas, mas a hepatite só ocorre em 10% dos casos, incidência menor que na DRESS. Na síndrome de DRESS, as alterações renais ocorrem pela nefrite intersticial, enquanto que na NET e SSJ, se apresentam com azotemia pré-renal (SHARMA *et al.*, 2022).

Outro diagnóstico diferencial importante a destacar é a pustulose exantemática aguda generalizada (PEAG), no entanto se apresenta com pústulas, predominando nas pregas cutâneas (CUESTAS *et al.*, 2018).

O objetivo geral deste trabalho é, por meio da análise da produção científica nacional e internacional indexadas às bases de dados BVS, LILACS, SciELO e PubMed, aprofundar o conhecimento acerca do manejo da Síndrome de DRESS sendo de fundamental importância na avaliação criteriosa dos pacientes que externam sinais e sintomas da mesma e na condução e tratamento adequados destes, reduzindo os impactos de morbimortalidade já conhecidos.

Como objetivos específicos, tem-se: avaliar os aspectos clínicos da síndrome de DRESS realizada nos últimos anos, levando em conta a prevalência, classificação, diagnóstico, tratamento e identificar o impacto dessa doença na vida dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, que possui caráter amplo e se propõe a descrever o desenvolvimento de determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual, mediante análise e interpretação da produção científica existente. Essa síntese de conhecimentos a partir da descrição de temas abrangentes favorece a identificação de lacunas de conhecimento para subsidiar a realização de novas pesquisas. Ademais, sua operacionalização pode se dar de forma sistematizadas

com rigor metodológico (BRUM et al., 2015).

Para responder à questão norteadora “*O que a literatura especializada em saúde, dos últimos cinco anos, traz a respeito do manejo do distúrbio do sono?*” foi acessada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), na biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO), na Cochrane e na USA National Library of Medicine (PubMed).

Por meio da busca avançada, realizada em 16 de junho de 2024, utilizaram-se dos seguintes termos delimitadores de pesquisa como descritores para o levantamento de dados dos últimos 5 anos: “síndrome DRESS”, “tratamento” e “diagnóstico”. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. O recorte temporal justifica-se pelo fato de que estudos sobre a síndrome DRESS, no Brasil, são pouco realizados.

Os dados coletados para a seleção dos artigos analisados neste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: tratar-se de um artigo original cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão integrativa, publicada nos últimos cinco anos. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, tese ou dissertação, relato de experiência e artigo que, embora trate de erupções cutâneas, não tratasse de situações específicas relacionadas à síndrome DRESS nesses casos.

Inicialmente, foram encontradas 41 produções científicas com os descritores “síndrome DRESS”, “tratamento” e “diagnóstico”. Dos citados, foram selecionadas 41 produções científicas que apresentavam o texto na íntegra ou não, sendo que, apenas 38 atenderam ao critério de inclusão relativo ao idioma que era língua portuguesa e inglês.

Das 38 produções selecionadas, 36 atenderam ao critério de inclusão ao serem classificadas como artigos. Quando se aplicou o filtro relativo ao recorte temporal dos últimos cinco anos, foram selecionados 36 artigos. Desses, nove estavam duplicados por integrarem mais de uma base de dados, motivo pelo qual foram excluídos, restando 11 artigos. Após a leitura dos títulos e dos resumos dessas produções, 6 foram excluídos por não responderem à questão norteadora desse estudo, uma vez que se tratavam de patologias específicas, encontrando-se ilustrado na figura 1.

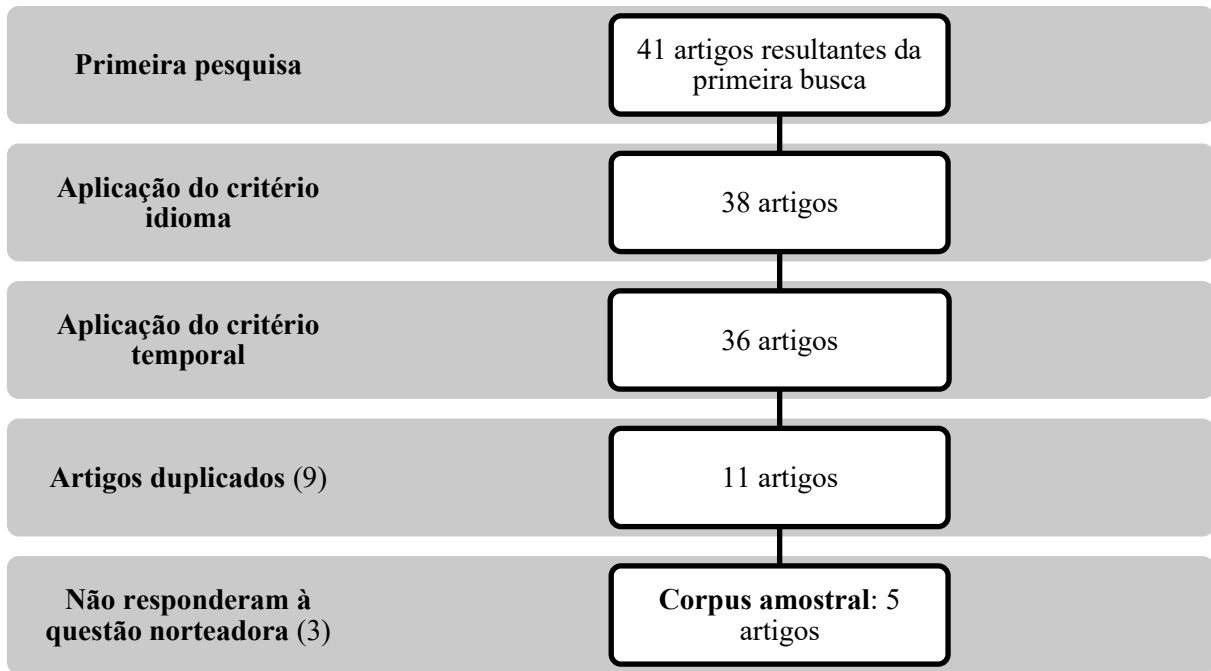


Figura 1. Fluxograma da Escolha dos Artigos

REVISÃO DE LITERATURA

A síndrome DRESS é rara nas pessoas em geral e ainda mais rara na faixa etária pediátrica. Ela tem características sistêmicas e se manifesta principalmente por alterações hematológicas, exantemas (uma erupção cutânea avermelhada, elevada ou não) e outras erupções cutâneas e mucosas extensas e graves, hepatite e outras afecções como cardite, nefrite, pneumonite, serosite e adenopatias, geralmente generalizadas e dolorosas. O acometimento do fígado é a manifestação visceral mais comum, mas há também artralgias (dores articulares), linfadenopatia, infiltrados pulmonares e nefrite (CASTELLAZZI *et al.*, 2018). Os exantemas progridem do tronco e extremidades superiores para as extremidades inferiores e costumam evoluir para lesões infiltrativas, purpúricas e descamativas. As possíveis vesículas e bolhas não necrosam e pode haver manchas vermelhas e ulcerações na mucosa da boca (SHIOHARA; KANO, 2016). A síndrome DRESS cursa com febre, acentuada eosinofilia (às vezes acima de 20.000 eosinófilos/mm³), leucocitose (às vezes acima de 50.000 leucócitos/mm³) e leucócitos atípicos. Essas manifestações geralmente ocorrem depois de algumas semanas após o início da administração do medicamento (CARDONES, 2020).

O diagnóstico rápido e certo é essencial. Nos quadros típicos ele costuma não apresentar dificuldades. Contudo, às vezes torna-se difícil, uma vez que há quadros atípicos e incompletos. Um diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças que exibem sintomas parecidos, como o linfoma e a mononucleose. Além dos sintomas clínicos, o exame histopatológico da pele mostrará um infiltrado linfocitário, o qual não é patognomônico desta reação. Os eosinófilos podem ou não estar presentes (BEHERA et al., 2018).

Uma das formas de diagnóstico da Síndrome DRESS consiste nos seguintes critérios: a presença de erupção cutânea relacionada à medicação, a Eosinofilia > 1500/mm³ ou leucocitose atípica, e o acometimento sistêmico, como adenopatia (>2cm de diâmetro) ou hepatite ou nefrite intersticial ou pneumonite intersticial ou cardite. Temos um segundo critério que é do RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Sample*) que possui elementos mais simples, dividindo em scores (CORNELI, 2017).

O curso clínico do DRESS é variável. O tempo médio de recuperação é de aproximadamente sete semanas, mas há pacientes que podem ter um curso prolongado com duração superior a 90 dias. Os fatores associados a um curso prolongado incluem: evidências de reativação viral, envolvimento hepático grave e presença de linfocitose atípica semelhante à mononucleose (SOARES; MENDES; PINTO-LOPES, 2022).

A avaliação laboratorial inicial em um paciente com suspeita de DRESS visa confirmar o diagnóstico, excluir outras condições que mimetizam esta farmacodermia e avaliar a extensão e a gravidade do envolvimento visceral. Inclui hemograma, perfil hepático, amilase, lipase, função renal, enzimas cardíacas e sorologia para infecção viral (HHV-6, HHV-7, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus) (SCHUNKERT; DIVITO, 2021).

Estudos de imagem como ultrassonografia ou tomografia computadorizada podem ser necessários para avaliar o envolvimento de órgãos internos. E diante do risco de morte, o conhecimento da Síndrome DRESS é mandatório (WOLFSON et al., 2019).

A síndrome DRESS exige um tratamento rápido e preciso. A suspensão dos medicamentos e a administração sistêmica de corticoides constituem a base do tratamento (TOMANI et al., 2021). Em alguns casos, o corticoide pode ser associado à imunoglobulina intravenosa e a antivirais. Além da interrupção da droga, devem ser



tomadas medidas de suporte e monitorização da função hepática, renal, cardíaca e tireoidiana e demais comprometimentos (JAIN et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com essa pesquisa buscou-se mostrar que apesar dos dados incipientes e limitados a síndrome DRESS é uma doença complexa e composta por interações complicadas entre drogas, vírus e respostas imunes. Contudo, o diagnóstico de DRESS deve ser altamente suspeito com a presença de erupção cutânea, envolvimento hepático, febre, hipereosinofilia e linfadenopatia. A alta taxa de reativação do HHV-6 e outros vírus do herpes associada ao DRESS implica que o HHV-6 e outros vírus do herpes devem ser detectados na prática clínica. No entanto, alguns pacientes com síndrome de DRESS sofrem de complicações crônicas e aproximadamente 10% morrem, principalmente por comprometimento sistêmico. Por isso, é de suma importância a suspensão imediata do medicamento causador da DRESS como padrão de cuidado, pois a maioria dos pacientes se recupera completamente após a retirada do medicamento e terapia apropriada, ainda é necessário mais estudo clínico para recomendar diretrizes específicas de diagnóstico precoce e manejo adequado.

REFERÊNCIAS

BECK, J. DRESS syndrome: More than just a rash. **JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 37, n. 3, p. 1–4, 1 mar. 2024.

BEHERA, S. K. et al. DRESS syndrome: a detailed insight. **Hospital Practice (1995)**, v. 46, n. 3, p. 152–162, 1 ago. 2018.

BRUM, C.N. et al. Revisão narrativa de literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. In: LACERDA, M.R.; COSTENARO, R.G.S. (Orgs). *Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde: da teoria à prática*. Porto Alegre: Moriá, 2015.

CALLE, A. et al. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. **World Allergy Organization Journal**, v. 16, n. 3, p. 100673–100673, 1 mar. 2023.

CARDONES, A. R. Drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms (DRESS) syndrome. **Clinics in Dermatology**, jun. 2020.



- CASTELLAZZI, M. L. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 44, n. 1, p. 93, 15 ago. 2018.
- CORNELI, H. M. DRESS Syndrome. **Pediatric Emergency Care**, v. 33, n. 7, p. 499–502, jul. 2017.
- JAIN, P. et al. DRESS Syndrome. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 67, n. 4, p. 87–88, 1 abr. 2019.
- CUESTAS, D. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS): one more reason for a new effective treatment against leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 11, p. 1304–1313, 1 nov. 2018.
- ISAACS, M.; CARDONES, A. R.; RAHNAMA-MOGHADAM, S. DRESS syndrome: clinical myths and pearls. **Cutis**, v. 102, n. 5, p. 322–326, 1 nov. 2018.
- MANIERI, E. et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. **Frontiers in Medicine**, v. 10, 28 jul. 2023.
- SCHUNKERT, E. M.; DIVITO, S. J. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. **Current Dermatology Reports**, 9 nov. 2021.
- SHARMA, A. N. et al. Characterizing DRESS syndrome recurrence: a systematic review. **Archives of Dermatological Research**, v. 314, n. 8, p. 721–728, 1 out. 2022.
- SHIOHARA, T.; KANO, Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. **Expert Opinion on Drug Safety**, p. 1–9, 21 dez. 2016.
- SOARES, S. G.; MENDES, M. H.; PINTO-LOPES, P. DRESS syndrome: an unlikely diagnosis with an unlikely cause. **Porto Biomedical Journal**, v. 7, n. 5, p. e154, set. 2022.
- TOMANI, M. et al. Complicated Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome History in a 14-Year-Old. **American Journal of Case Reports**, v. 22, 18 jan. 2021.
- WOLFSON, A. R. et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 2, p. 633–640, 1 fev. 2019.