FAG Journal of Health

journal homepage: <https://fjh.fag.edu.br>

Dress syndrome: case report

Síndrome de dress: relato de caso

Jorides Zoratto Neto¹, Layane Sanches Fernandes¹, Sara Naomi Shimabukuro¹, Gustavo Zoratto²,
Luciana Regina Tavares³, Ana Claudia Paiva Alegre-Maller^{4*}

¹Curso de Medicina. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz

²Curso de Medicina. Universidade Federal de Santa Maria

³Médica, docente do curso de Medicina. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

⁴Doutora, docente do curso de Medicina. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz

Case Report

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 October 2020

Revised 22 October 2020

Accepted 23 October 2020

Available online 20 December 2020

Blind reviews

Keywords:

Exanthema

Carbamazepine

Hepatitis

ABSTRACT

The DRESS Syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a rare disorder that results from a severe, potentially lethal, adverse reaction to certain medications, especially of the of anticonvulsants' class. Among the users of this medication class, the syndrome has an estimated prevalence of one case per 500 exposed, being more frequent in black people. In this case report, it will be shown a 14-year-old female patient, presented at the emergence with poor general condition, jaundice, edema and exanthema throughout all body. Her mother reported use of carbamazepine for convulsive conditions. Once diagnosed with DRESS Syndrome, she progressed uneventfully after discontinuation of carbamazepine and administration of systemic methyl prednisolone. Through the methodology of medical records analyze and literature review, we aimed to describe the disease clinical course and investigate the possible triggering factors in the patient reported. Based on the found data, we concluded that an early diagnosis associated with appropriate therapy is crucial for a favorable prognosis.

RESUMO

A Síndrome de DRESS (do inglês, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) é um raro distúrbio que decorre de uma reação adversa severa do corpo, potencialmente fatal, em resposta a determinadas medicações, principalmente da classe dos anticonvulsivantes. Dentre os usuários dessa classe medicamentosa, a síndrome tem prevalência estimada de um caso para 500 expostos, sendo mais frequente na raça negra. Neste relato de caso, apresenta-se paciente do sexo feminino, 14 anos, admitida na emergência apresentando mal estado geral, icterícia, edema e exantemas em todo corpo. Mãe relatou uso de carbamazepina para quadro convulsivo. Uma vez diagnosticada com Síndrome de DRESS, evoluiu sem intercorrências após suspensão da carbamazepina e administração de metilprednisolona sistêmica. Através da metodologia de análise de prontuários e revisão de literatura, objetivamos o curso clínico da doença e investigar os possíveis fatores desencadeantes na paciente em questão. Concluímos, baseados nos dados encontrados, que o diagnóstico precoce associado à terapêutica adequada é crucial para o prognóstico favorável.

Palavras-chave:

Exantema

Carbamazepina

Hepatite

* Corresponding author at:

anabioss@yahoo.com.br

<https://orcid.org/0000-0003-0331-2926>

1. Introdução

Os relatos mais antigos de uma reação cutânea em resposta a fármacos datam de 1936, quando era nomeada Síndrome de Hipersensibilidade e cujo primeiro caso foi ocasionado pelo uso de fenitoína. Mais tarde, casos semelhantes foram relatados envolvendo outros medicamentos, tornando-se necessária uma nova denominação, visto que a terminologia “hipersensibilidade” poderia ser atribuída a qualquer reação idiossincrática (MORAES, 2015).

Diante desse problema, foi criado o nome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – erupção a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos). O nome surgiu em 1996, quando uma equipe de dermatologistas franceses propôs a definição específica a essa reação de hipersensibilidade a medicações com características sistêmicas, incluindo febre, *rash* cutâneo grave, hepatite, linfadenopatia e anormalidades hematológicas, como hipereosinofilia e linfocitose atípica (BUGNI et al., 2008). Com o tempo, percebeu-se que alguns medicamentos apresentam maior prevalência para a ocorrência da síndrome, e hoje já se tem bem documentados os principais causadores.

Segundo Redwood (2017), uma grande variedade de fármacos pode desencadear a síndrome DRESS, dentre os quais se destacam os anticonvulsivantes aromáticos como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, as sulfonamidas, antibióticos beta lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroidais, vancomicina, minociclina, rifampicina, isoniazida, etambutol, dapsona e drogas usadas no tratamento da AIDS, como nevirapina, raltegravir, dolutegravir e darunavir. Apesar das diferenças fisiopatológicas pontuais da síndrome DRESS a esses diferentes fármacos, o quadro clínico segue um padrão, assim como a evolução e o prognóstico.

Segundo Oliveira e Silveira (2013), independente da substância deflagradora, a principal causa de mortalidade é traduzida pela insuficiência hepática, com taxas de até 38% quando presente. Todavia, é notório que depois de retirada a medicação causadora, a maioria dos pacientes apresentam resolução espontânea da pele e do envolvimento visceral (MORAES, 2015). Dessa forma, entendemos que o manejo desses pacientes não é o maior desafio, mas sim o diagnóstico ágil, dada a raridade do quadro e sua inquestionável gravidade, sendo necessária a massiva disseminação de trabalhos sobre a doença na comunidade médica. Nesse contexto, relatamos o caso de uma menina de 14 anos com Síndrome de DRESS desencadeada pelo uso de carbamazepina.

2. Relato do caso

B.V.D.A., 14 anos, sexo feminino, natural e residente em Guaíra – PR. Paciente apresenta história prévia de crises convulsivas, com o primeiro episódio em setembro de 2015. Em janeiro de 2016, iniciou o uso contínuo de carbamazepina via oral. Em 07 de fevereiro do mesmo ano, deu entrada no pronto socorro apresentando mal estado geral, com dificuldade em falar, trazida em cadeira de rodas, febre de 39°C, linfadenomegalia dolorosa, icterícia (++)/4, edema generalizado e exantemas por todo o corpo.

Ao exame físico, apresentava dor à palpação abdominal, mais intensa em fossa ilíaca direita (o que sugeriu diagnóstico preliminar de apendicite), mas não apresentou sinal de Blumberg ou Rovsing positivos.

Exames laboratoriais mostraram eosinófilos aumentados, (2800 células/ μ L – valor de referência, VR: 40-500/ μ L), presença de linfócitos atípicos (não quantificados) e

aumento das taxas de bilirrubina, tanto direta (1,6 mg/dL VR: <0,3) quanto indireta (1,12 mg/dL, VR: <0,9). Aspartato aminotransferase (AST) estava em 115 (VR: 5-40) e alanina aminotransferase (ALT) em 187 (VR: 7-56), indicando início de lesão hepática. A dosagem de proteína C reativa (PCR) resultou em 84 mg/dL (VR: 0,8 mg/dL) e o tempo de protrombina era de 15,2 segundos (VR: 10,7-14,3 s), indicando processo inflamatório ativo e início de prejuízo na coagulação. Paciente foi submetida a tomografia computadorizada de abdome e crânio, que não apresentaram achados relevantes.

Figura 1: Lesões eritemato-descamativas em região peri labial

Diante dos achados clínicos, a paciente foi encaminhada para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), já com diagnóstico de Síndrome de DRESS. A carbamazepina teve uso imediatamente interrompido e foram prescritos profilaticamente ceftriaxona, ciprofloxacina, vancomicina e oxacilina, além de morfina, dipirona e metilprednisolona.

Figura 2: Exantema em membros inferiores.

No dia seguinte ao início do tratamento, a paciente já se apresentava com melhora considerável do estado geral, afebril, com diminuição da icterícia e dos exantemas. Já era capaz de conversar e relatava ligeira diminuição das dores, mesmo após interrupção da analgesia. No sexto dia, recebeu alta da UTI e evoluiu, a partir de então, sem intercorrências.

Figura 3: Exantemas em região abdominal.

3. Discussão

3.1. Os anticonvulsivantes

Os quadros convulsivos resultam de disfunções na atividade elétrica do cérebro e estão atualmente entre os distúrbios neurológicos mais comuns nos Estados Unidos, afetando aproximadamente 2,2 milhões de pessoas. Segundo estudo recente da Organização Mundial da Saúde (OMS), há cerca de 50 milhões de epiléticos em todo o mundo. Todos esses pacientes com epilepsia necessitam de uma ou mais medicações anticonvulsivantes e também se tem feito, cada vez mais, o uso profilático desses fármacos para indivíduos com tendência a apresentar quadro epilético (GODHWANI e BAHNA, 2016).

Conforme foram sendo criados, os anticonvulsivantes foram classificados em gerações. A primeira geração inclui o fenobarbital, primeiro a ser descoberto, em 1912, seguido de outros, como ácido valproico, fenitoína e carbamazepina. Eles são metabolizados no fígado pelo citocromo p450, com potenciais efeitos adversos na função hepática. A segunda geração inclui pregabalina, gabapentina, vigabatrina, topiramato e outros. A maioria é eliminada por via renal e, por isso, tem menor risco de interação com outros fármacos de metabolismo hepático (GODHWANI e BAHNA, 2016).

Ainda de acordo com os autores citados anteriormente, a terceira e mais nova geração inclui rufinamida, lacosamida e retigabina, e os estudos sobre elas se mostram promissores. Esses fármacos se valem de mecanismos não explorados pelos anticonvulsivantes de primeira e segunda geração como inibição da liberação de neurotransmissores, bloqueio de aminoácidos excitatórios, ativação de canal de potássio, novas formas de inativação do sódio e modulação da transmissão GABAérgica. Com isso, eles têm grande utilidade no controle de epilepsias resistentes a anticonvulsivantes mais antigos, além de possuir menor interação com outros fármacos, de modo geral. Segundo Stefanovic (2017), essa última vantagem se deve a sua biotransformação, que por poder ser realizada via diferentes formas de citocromos, dificilmente terá, pela interação com outras drogas, uma limitação da taxa de eliminação.

De acordo com Moavero (2018), os efeitos adversos mais comuns da terceira geração são algumas vezes motivo de abandono da medicação, mas dificilmente são graves, sendo os mais frequentes tontura, sonolência, náuseas, vômitos, cefaleia, distúrbios visuais e nistagmo. Todos eles são reversíveis com a retirada do fármaco e são deflagrados principalmente por altas doses. Segundo Singh e Gupta (2018), a pregabalina, especificamente, se mostrou teratogênica em estudo com ratos da linhagem Charles-Foster e, apesar da não evidência de que esse efeito se repita em humanos, deve ser usada com ressalva em gestantes com epilepsia. Além disso, há relatos de Síndrome DRESS desencadeada por rufinamida, mas sem evidência formal de causalidade direta (MOAVERO, 2018; NETO et al., 2019).

3.2. Anticonvulsivantes e o sistema imune

Certos anticonvulsivantes, dentre as três gerações, possuem em sua estrutura química o anel aromático e, portanto, são chamados anticonvulsivantes aromáticos. São eles, fenitoína, primidona, zonisamida, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, felbamato e oxcarbazepina. Em um pequeno número de indivíduos (16 a cada 100.000), anticonvulsivantes aromáticos têm o potencial de causar hepatotoxicidade imunomediada. Eles também têm maior predisposição a causar Síndrome DRESS, que também é

chamada de Síndrome de Hipersensibilidade Antiepileptica (GODHWANI e BAHNA, 2016).

Alguns estudos relatam, ainda, defeitos imunes em pacientes com epilepsia. Não está claro se esses defeitos são primariamente relacionados ao distúrbio, desenvolvidos secundariamente à medicação ou ambos (GODHWANI e BAHNA, 2016). Dessa forma, considerando que a paciente em questão estava em uso de carbamazepina, inúmeras hipóteses podem ser consideradas em relação ao fator causal específico que desencadeou a síndrome. As lesões hepáticas, indicadas pelos níveis de TGO e TGP, podem ser fruto da própria metabolização da droga e/ou do ataque imune, sendo que a desregulação imunológica pode ser proveniente da própria epilepsia ou deflagrada pela droga.

3.3. A Síndrome de Dress

Anticonvulsivantes são provavelmente a causa mais comum de Síndrome de DRESS, afetando 1 a cada 500 pacientes em uso dessas medicações pela primeira vez. Destacam-se, entre eles, a fenitoína e a carbamazepina (GODHWANI e BAHNA, 2016).

Segundo Peyrière et al. (2006), trata-se de uma reação medicamentosa aguda, definida pela presença de febre, erupção cutânea e achados sistêmicos, incluindo linfonodomegalia, função hepática anormal, insuficiência renal, infiltrado pulmonar ou cardíaco e anormalidades hematológicas, principalmente hipereosinofilia e linfocitose com linfócitos circulantes grandes, por vezes atípicos.

A principal teoria fisiopatológica (figura 4) é a de que patógenos comuns, como por exemplo, o vírus da herpes humana do tipo 6 (HHV-6), sensibilizam linfócitos T pré-formados. Essas células, mais tarde, por reação cruzada, reconhecem um auto-peptídeo alterado pela droga como estranho e iniciam uma resposta autoimune (REDWOOD, 2017). Sabe-se que indivíduos já tratados da Síndrome DRESS podem ter recidiva dos sintomas a partir de uma infecção pelo HHV-6, o que corrobora com a ideia de que uma semelhança molecular entre o antígeno viral e os fármacos causadores resulte na reação autoimune. Todavia, essa é provavelmente apenas uma das vias fisiopatológicas, já que a doença não ocorre exclusivamente em indivíduos com histórico de infecção.

Figura 4: Provável fisiopatologia da Síndrome DRESS. Fonte: Redwood et al. (2017) modificada

Nesses pacientes, as drogas deflagradoras são consideradas antígenos externos pelo organismo e se ligam ao complexo antígeno leucocitário humano (HLA) -peptídeo-TCR, desencadeando uma reação de hipersensibilidade. Segundo a classificação de Gel e Coombs, essa reação é classificada como de Hipersensibilidade do tipo IV, isto é, uma reação tardia mediada por linfócitos T (CHEN, 2018). Dentre

os fatores que reforçam tal classificação estão: (1) o fato do segundo contato com a droga gerar toxicidade muito mais instantânea e intensa que o primeiro, sugerindo a participação de células de memória, e (2) o grande tempo até o início dos sintomas (REDWOOD, 2017).

Segundo Bugni et al. (2008), esse tempo é tipicamente de duas a seis semanas após a introdução do medicamento, período longo, que deixa a relação causal menos evidente e o diagnóstico mais dificultado. Um estudo francês, todavia, reuniu 216 pacientes com síndrome de DRESS e comparou seus quadros clínicos. Dentre eles, o tempo médio de aparecimento dos sintomas após início da medicação se manteve na média relatada na literatura. De acordo com Peyrière et al. (2006), certas drogas repetidas vezes fugiram dessa média, para mais ou para menos, incluindo a carbamazepina, cujo intervalo foi maior (entre 4 e 10 meses). No caso da paciente em questão, o período se manteve na média da literatura, pouco mais de 4 semanas, mas diante desse estudo, percebemos que períodos mais longos não poderiam, de forma alguma, excluir a hipótese diagnóstica de DRESS por carbamazepina.

Quanto ao quadro clínico da síndrome, esse tangencia em maior ou menor grau o que prevê seu nome, que do inglês quer dizer “erupção cutânea causada por droga, com eosinofilia e sintomas sistêmicos”. Dentre os pacientes analisados por Peyrière et al. (2006), lesões cutâneas foram relatadas em 73 a 100% dos casos, com 100% nos casos por carbamazepina. Todavia, a despeito do grande acometimento cutâneo, segundo Moraes e colaboradores, o envolvimento de mucosas é raro, com alguns poucos casos descritos de conjuntivite, queilite, eritema de orofaringe e hiperplasia de amígdalas.

A eosinofilia foi a principal anormalidade hematológica descrita por H. Peyrière et al. (2006), presente em mais de 50% dos casos e em 92% dos pacientes com carbamazepina. Segundo Moraes et al. (2015), foi achado o mesmo sinal laboratorial, acrescido de linfocitose atípica.

No que tange o acometimento sistêmico, na pesquisa de H. Peyrière et al. (2006), a doença mostrou predileção pelo fígado, órgão acometido em mais de 60% dos pacientes, sendo a lesão mais comum a necrose hepatocelular (9). Nesse órgão, segundo Moraes et al. (2015), o mais comum é ocorrer uma hepatite assintomática, detectada apenas somente pelo

aumento das enzimas hepáticas e por exames de função. Entretanto, hepatomegalia e icterícia podem estar presentes. A hepatite grave é responsável pela maioria das mortes associadas e delirium pode ser indicador clínico de tal complicação, que além de grave é altamente comum.

De acordo com Bugni et al. (2008) associado ou não a dano hepático, o acometimento de outros órgãos pode ocorrer, como a nefrite intersticial, a pneumonite intersticial e a cardite; além de envolvimento da tireoide e do sistema nervoso central. Não encontramos estudos mostrando fatores para determinar em quais locais a reação irá se manifestar. Segundo H. Peyrière et al. (2006), nenhum dos sintomas relatados foi absolutamente presente em todos os casos e não há como estabelecer um esboço unificado dessa síndrome, que aparece como uma “constelação de sintomas”, arranjados em diferentes padrões de acordo com a droga causadora.

Em crianças, esta síndrome é mais rara e provavelmente subdiagnosticada, pois seu quadro clínico inespecífico se confunde com muitos outros diagnósticos diferenciais (BUGNI et al., 2008). Dentre eles estão Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo, Síndrome Hipereosinofílica, Síndrome de Sézary e Pustulose Exantemática Generalizada Aguda. Porém, de acordo com Moraes (2015), os principais diagnósticos diferenciais são a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET).

Carrol et al. (2001) analisaram 11 pacientes pediátricos com síndrome de hipersensibilidade e outros 94 casos já relatados em literatura. A sintomatologia encontrada foi similar à encontrada nas demais faixas etárias, com hepatite em 61%, alterações hematológicas em 48% dos casos (anemia, eosinofilia, leucopenia, leucocitose e trombocitopenia) além de acometimentos dos rins e pulmões, em 15% e 14%, nessa ordem.

Com relação ao diagnóstico, os critérios considerados foram gradativamente modificados, a partir de estudos mais recentes. Bocquet et al. (1996), grupo que deu nome à Síndrome DRESS, em 1996, propôs uma classificação baseada em febre, linfadenopatia, hepatite, alterações hematológicas e envolvimento de outros órgãos (Tabela 1). Muito se descobriu sobre a síndrome desde então, mas os sintomas principais comuns à grande maioria dos estudos mais recentes estão presentes nos critérios, podendo esses ser úteis para guiar o diagnóstico em um primeiro momento.

Tabela 1: Critérios diagnósticos de DRESS

1. Erupção cutânea relacionada à droga
2. Anormalidades hematológicas
• Eosinofilia $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ou
• Linfocitose atípica
3. Envolvimento sistêmico
• Adenopatia ≥ 2 cm de diâmetro ou;
• Hepatite (aumento de transaminases em valores duas vezes maiores que o normal) ou;
• Nefrite intersticial ou;
• Pneumonite intersticial ou;
• Cardite.
O diagnóstico de DRESS é confirmado se os três critérios estiverem presentes (BOCQUET, BAGOT e ROUJEAU, 1996).

Atualmente, os critérios do RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples*) são simples e difusamente aceitos. Eles somam uma pontuação baseada em fatores

clínicos, que divide os pacientes em: DRESS definido (score >5), provável DRESS (4-5), possível DRESS (2-3) e não possui a síndrome (<2) (BEHERA, 2018). Segundo Moraes (2015), o diagnóstico da DRESS deve se basear na história

clínica de uso prévio de medicação (duas a seis semanas), associado a febre de 38 a 40 graus, aumento dos gânglios linfáticos maiores que 2 cm, hepatite com valores de alanina transferase maiores do que duas vezes o limite superior da normalidade, nefrite intersticial, pneumonite intersticial e cardite associada a erupção cutânea. A avaliação laboratorial também auxilia no diagnóstico, podendo estar presentes eosinofilia periférica e linfocitose atípica, semelhantes à mononucleose.

Segundo Hubner et al. (2018), a contagem de leucócitos, apesar de sempre elevada nos pacientes com DRESS, não auxilia nessa diferenciação. A biópsia de pele, por sua vez, pode ajudar a confirmar o diagnóstico, com infiltrado linfocítico e eosinofílico superficial e perivascular, mas geralmente é inespecífica, bem como a histologia de órgãos internos (BUGNI et al., 2008).

O aumento da dosagem sérica de PCR e procalcitonina (PCT) tem sido mais estudado recentemente e se mostrado muito útil, tanto no auxílio diagnóstico da síndrome isolada quanto na exclusão de causas adicionais de inflamação, como uma infecção bacteriana, por exemplo.

A PCR é produzida no fígado em resposta a aumentos de interleucina 6 (IL-6) e possui efeitos pró-inflamatórios, medindo respostas imunes tanto humorais quanto celulares. Em um estudo suíço com pacientes com DRESS, nenhum deles teve PCR abaixo do valor de referência (10 mg/L) e os autores propuseram uma linha de corte em 99,4 mg/L para distinguir pacientes apenas com DRESS daqueles com causa adicional de inflamação. A eficácia diagnóstica desse valor se mostrou moderada (ROC AUC 0,717) (HUBNER, 2018). No caso da paciente em questão, cujo PCR foi de 840 mg/L, é possível inferir que possivelmente houve infecção bacteriana associada.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos RegiSCAR (2014)

Critérios diagnósticos de DRESS pelo RegiSCAR

1. Hospitalização
2. Reação com suspeita de ser relacionada a droga
3. Rash agudo
4. Febre acima de 38°C
5. Linfonodos aumentados envolvendo pelo menos duas cadeias
6. Acometimento de pelo menos dois órgãos internos
7. Anormalidades hematológicas:
 - Linfócitos acima ou abaixo dos limites laboratoriais
 - Contagem de eosinófilos acima do limite laboratorial
 - Plaquetas abaixo do limite laboratorial

Um marcador ainda mais específico de infecção bacteriana é a PCT e sua concentração se correlaciona com a severidade da infecção. Seu valor normal é de 0,1 ng/mL e pode crescer até mil vezes, como parte de um mecanismo de defesa do hospedeiro por resposta tecidual. O valor de corte de 1 ng/mL é proposto para distinguir infecções bacterianas de infecções virais e outras causas de infecção. Metanálises têm mostrado que a PCT tem maior acurácia que a PCR nessa diferenciação (HUBNER, 2018).

Uma vez diagnosticada, a síndrome exige tratamento rápido haja vista a taxa de mortalidade de 10%. Segundo Chen

e colaboradores, não existem guidelines bem estabelecidos para tratar a Síndrome (CHEN, 2018). O que se tem de mais certo é que a suspensão da causa, isto é, do fármaco, é o primeiro passo. Depois de retirada a medicação causadora, a maioria dos pacientes apresenta resolução espontânea da pele e do envolvimento visceral. O tempo médio de recuperação é de seis a nove semanas, porém recaídas da doença já foram relatadas, concomitantemente à reativação do HHV-6 (MORAES, 2015).

Em pacientes com hepatite eosinofílica e sintomas de hipersensibilidade em outros órgãos, como no presente relato, os corticoides sistêmicos, mais comumente a prednisona, podem evitar complicações e colaborar para normalização dos parâmetros clínicos e laboratoriais (OLIVEIRA e SILVEIRA, 2013). Segundo Chen et al. (2018), esses fármacos devem ser utilizados por curto período e são restritos aos pacientes severos e/ou refratários. Além dos corticosteroides, a plasmaférese e outras drogas imunossupressoras como ciclofosfamida, ciclosporina, interferons, muromonab-CD3, micofenolato, mofetil e rituximabe podem também ser potenciais terapias; porém, não tão difusamente utilizadas.

Vale ressaltar que pacientes que se recuperam da síndrome DRESS podem ter risco aumentado de reação a drogas estruturalmente não relacionadas. O risco parece ser mais alto nos primeiros cinco meses. Nesse sentido, eles devem ser educados sobre a necessidade de evitar estritamente potenciais agentes ofensores, bem como drogas com reatividade cruzada, visando uma prevenção secundária da síndrome (BEHERA, 2018).

Objetivando, porém, não proteger apenas os já acometidos pela doença, algumas medidas de prevenção primária podem também ser aplicadas. Como já discutido, os anticonvulsivantes de primeira geração, especialmente os aromáticos, são tradicionais deflagradores da doença. Logo, o passo mais racional, em um primeiro momento, seria evitar tais fármacos, já que essa classe medicamentosa evoluiu e opções mais seguras, como os de segunda e terceira geração, estão disponíveis. O problema, nesse caso, é da saúde pública, que não dá cobertura para os anticonvulsivantes mais modernos deliberadamente, devido ao custo. Em virtude disso, àqueles que não têm condições de adquiri-los por conta própria, resta se submeter ao risco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Esse risco não é senso comum, já que a relação genética dos pacientes é um fator predisponente. Recentemente foi descoberto que a síndrome DRESS é associada com certos HLA's, como o HLA-B*1502, HLA-B*1508, HLA-B*5701 e o HLA-B*5801 (BEHERA, 2018). Um estudo norte africano demonstrou, mais especificamente que o HLA 31:01, presente em 1% da população da Tunísia, está significativamente associado à Síndrome DRESS induzida por carbamazepina, tendo sido detectado em 57,14% dos casos e somente 4% dos pacientes controles (KSOUDA et al., 2017).

Ao identificar o alelo de risco específico, um rastreamento prospectivo de HLA pode prevenir os pacientes de terem sérias reações idiossincráticas, como síndrome de Stevens-Johnson e a síndrome DRESS (BEHERA, 2018). Evidentemente, ainda se trata de um rastreio de alto custo, mas considerando que o uso de anticonvulsivantes é contínuo aliado à gravidade das síndromes que podem ser desencadeadas, a relação custo-benefício é favorável.

De acordo com Redwood (2017), outros fatores podem influenciar a utilidade do rastreio genético, incluindo custo efetividade do *screening* na prática clínica, a severidade das

consequências clínicas e econômicas da doença e a disponibilidade de drogas alternativas que tenham margem de segurança mais ampla e/ou não requeiram testes genéticos.

4. Conclusão

Esse caso demonstra a importância do conhecimento pelos profissionais da saúde a respeito do quadro clínico e dos fatores etiológicos da Síndrome de DRESS. A gravidade do quadro inicial e a melhora excepcional da grande maioria desses pacientes, uma vez diagnosticados, mostra a responsabilidade dos médicos em definir destinos bastante dicotômicos nesses casos.

Além disso, percebe-se que o uso dos anticonvulsivantes de 1ª geração e aromáticos deve ser cauteloso e quando possível evitado. Apesar das eventuais diferenças de custo para os pacientes e para a gestão pública, é preferível optar por medicações mais modernas e com menor potencial de efeitos colaterais como a Síndrome de DRESS, evitando desse modo gastos futuros com internações.

5. Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

6. Referências

- BEHERA, S. K., et al. DRESS Syndrome: A Detailed Insight. Hospital Practice. 15 de março de 2018, pp. 1-11.
- BLASZCZYK, B. ; WLADYSLAW L.; STANISLAW, J. C. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. Pharmacological Reports. 14 de November de 2014, pp. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.11.009>
- BOCQUET, H.; BAGOT, M.; ROUJEAU, J. C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg, 1996, pp. 250-257. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(96\)80038-1](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80038-1)
- BUGNI, V. M.; SANDE, M. T de; TERRERI, L. R. A.; NUNES, N. A. C.; LEN, C. A.; BARBOSA, C. M. P. L.; HILÁRIO, M. O. E. Síndrome DRESS e Lúpus Eritematoso Sistemico Juvenil em Menina de Dois Anos de Idade. 2008. Revista Brasileira de Reumatologia, p. 256 à 260.
- CARROLL, M.C.; YUENG-YUE, K. A.; ESTERLY, N.B.; DROLET, B.A. Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. 2001, Pediatrics, pp. 485-492.
- CHEN, C., et al. An Update Review of the Molecular Mechanisms in Drug hypersensitivity. Journal of Immunology. 13 de fevereiro de 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/6431694>
- GODHWANI, N.; BAHNA, S. L. Antiepilepsy drugs and the immune system. American College of Allergy, Asthma & Immunology. 26 de September de 2016, pp. 634-640.
- HÜBNER, S. T., et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin in Case Reports of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. International Archives of Allergy and Immunology. 13 de abril de 2018. <https://doi.org/10.1159/000487670>
- KSOUDA, K., et. al. HLA-A*31:01 and carbamazepine-induced DRESS syndrom in a sample of North African population. Seizure - European Journal of Epilepsy. 27 de outubro de 2017, pp. 42-46.
- MARTIN, C.; PAYEN, M. C; WIT, S. de. Dolutegravir as a trigger for DRESS syndrome? International Journal of STD & AIDS. 5 de abril de 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf> Acesso em: 15 fev. 2020
- MOAVERO, R. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. Expert Opinion on Drug Safety. 17 de Setembro de 2018, pp. 1015-1028. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1518427>
- MORAES, J. C. A Síndrome DRESS: uma atualização. 2015. Cuidarte Enfermagem, p. 86 à 90.
- NETO, H.; CHAGAS, B.; SOARES, M.; LACHINSKI, R.; LINARTEVICH, V. Síndrome de Stevens-Johnson associada a fenitoína em pós-operatório de hemorragia intraparenquimatosa cerebral: relato de caso. Fag Journal of Health, v. 1, n. 4, p. 169-184, 20 dez. 2019. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i4.110>
- OLIVEIRA, F. L. de; SILVEIRA, L. K. C. de B. Síndrome Dress: emergência e desafio diagnóstico. 2013. RBM - Revista Brasileira de Medicina, p. 10 à 13.
- PEYRIÈRE, H.; DEREURE, O.; BRETON, H.; DEMOLY, O.; COCIGLIO, M.; BLAYAC, J. P. D. Hillaire and the Network of French Pharmacovigilance Centers. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does DRESS syndrome really exist? British Journal of Dermatology. 2006, pp. 422-428.
- REDWOOD, A. J., et al. HLAs: Key Regulators of T-Cell-Mediated Drug Hypersensitivity. HLA. 25 de dezembro de 2017, pp. 3-16. <https://doi.org/10.1111/tan.13183>
- SILBER, I. B; EPSTEIN, J. W. The treatment of chorea with phenyl-ethyl-hydantoin: a study of 28 cases. 1934, Arch Pediatr , pp. 373-82.
- SINGH, K. P.; GUPTA, K. Teratogenic Effects of Third-generation Antiepileptic Drug, Pregabalin. Current Drug Safety. 12 de Junho de 2018, Vol. 13, pp. 113-121 <https://doi.org/10.2174/1574886313666180402145645>
- STEFANOVIĆ, S. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 26 de Dezembro de 2017, pp. 153-159.