



Síndrome de DRESS após uso de carbamazepina

DRESS syndrome after carbamazepine use

Síndrome DRESS después del uso de carbamazepina

Anna Luiza Guimarães Ribeiro¹, Wilson Cunha Júnior², Camila Borges Teixeira², Isabela Ribeiro Severino², Júlia Mara de Freitas².

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de Síndrome DRESS associada ao uso de carbamazepina, em pós operatório de exérese de meningioma, visto que tal condição de reação adversa à medicação apresenta altas taxas de mortalidade embora baixa prevalência. **Detalhamento do caso:** Mulher, 55 anos, em uso de carbamazepina há cerca de 30 dias, após neurocirurgia, evolui com queixa de exantema e prurido difuso além de tosse secretiva e febre. Resultados de exames laboratoriais evidenciam eosinofilia, elevação de enzimas hepáticas e canaliculares e hiperbilirrubinemia. Desta forma, após diagnóstico de Síndrome DRESS iniciou-se corticoterapia e sintomáticos para alívio de prurido intenso. Durante internação, paciente evolui com melhora do quadro reacional, recebendo alta hospitalar após conclusão de demais tratamentos inerentes à internação prolongada. **Considerações finais:** Os anticonvulsivantes correspondem à principal classe medicamentosa associada a síndrome de hipersensibilidade e reações adversas secundárias ao uso de medicações. Condição rara com alto potencial de complicações, quando reconhecida precocemente e conduzida de forma adequada, apresenta resposta favorável na maioria dos casos.

Palavras-chave: Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, Carbamazepina.

ABSTRACT

Objective: To report a case of DRESS Syndrome associated with the use of carbamazepine, in the postoperative period of meningioma excision, since this condition of adverse reaction to medication has high mortality rates although low prevalence. **Case details:** Female, 55 years old, using carbamazepine for about 30 days, after neurosurgery, complaining of exanthema and diffuse itching, in addition to coughing and fever. Results of laboratory tests show eosinophilia, elevation of hepatic and canalicular enzymes and hyperbilirubinemia. Thus, after diagnosing the DRESS Syndrome, corticosteroid therapy and symptomatic medication were started to relieve the intense itching. During hospitalization, the patient evolves with an improvement in the reactional condition, being discharged after completing other treatments inherent to the prolonged hospitalization. **Conclusion:** Anticonvulsants correspond to the main drug class associated with hypersensitivity syndrome and secondary adverse reactions to the use of medications. A rare condition with a

¹ Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca – SP.

² Medicina Municipal de Franca (UNI-FACEF), Franca – SP.

high potential for complications, when recognized early and properly managed, it presents a favorable response in most cases.

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome, Side effects and adverse reactions related to drugs, Carbamazepine.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de Síndrome de DRESS asociado al uso de carbamazepina, en el postoperatorio de escisión de meningioma, ya que esta condición de reacción adversa a medicamentos tiene altas tasas de mortalidad aunque baja prevalencia. **Detalles del caso:** Mujer de 55 años, usuaria de carbamazepina durante unos 30 días, posterior a neurocirugía, quejándose de exantema y prurito difuso, además de tos y fiebre. Los resultados de los exámenes de laboratorio muestran eosinofilia, elevación de enzimas hepáticas y canaliculares e hiperbilirrubinemia. Así, tras el diagnóstico de Síndrome de DRESS, se inició tratamiento con corticoides y medicación sintomática para aliviar el intenso picor. Durante la hospitalización, el paciente evoluciona con mejoría del estado reaccional, siendo dado de alta tras completar otros tratamientos inherentes a la hospitalización prolongada. **Conclusión:** Los anticonvulsivos corresponden a la principal clase de fármacos asociados al síndrome de hipersensibilidad y reacciones adversas secundarias al uso de medicamentos. Una condición rara con un alto potencial de complicaciones, cuando se reconoce temprano y se maneja adecuadamente, presenta una respuesta favorable en la mayoría de los casos.

Palabras clave: Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, Carbamazepina.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Dress (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic) é uma reação adversa a uso de fármacos, não muito frequente com prevalência de 1:100 a 1:10:000, entretanto agressiva, devido às suas complicações, apresentando taxa de mortalidade de aproximadamente 20%. (ROMERO GFP, et al., 2023). O nome da síndrome foi definido em 1996 (ACF DE OLIVEIRA, et al., 2011) e se caracteriza por febre, eosinofilia, exantema, linfocitose atípica e linfadenopatias, além de afecções multissistêmicas, sendo a afecção hepática e renal as mais comuns, e as principais causas de óbitos relacionadas à doença. (ROMERO GFP, et al., 2023). Observa-se a síndrome de erupção medicamentosa após 3 a 12 semanas depois de iniciar o uso de um novo medicamento (ERCAN N, et al., 2021).

Atualmente reconhece-se essa reação medicamentosa relacionada principalmente a antiepiléticos aromáticos como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, além de outras medicações, como, sulfonamidas, alopurinol, antiinflamatórios não esteroidais, antituberculosos, antivirais e alguns antibióticos. (ACEVEDO EB, et al., 2022). Sua fisiopatologia não é completamente esclarecida, entretanto atribui-se a uma combinação entre características genéticas como, por exemplo, deficiência de enzimas desintoxicantes, levando ao acúmulo de metabólitos e assim uma resposta secundária ao fármaco (FERNANDES LFR, et al., 2023). Essa hipótese se dá devido ao aumentado risco em pacientes com história familiar positiva em indivíduos acetiladores lentos e também em pacientes negros. (AQUINO RTR, et al., 2008).

Além disso acredita-se que a síndrome se dá pela interação medicamentosa e linfócito T, causando reativação do herpes vírus por susceptibilidade imunogenética, em particular o complexo principal de histocompatibilidade (sistema HLA) (ERCAN N, et al., 2021). A terapia do DRESS inclui a eliminação do agente causador o mais rápido possível, bem como corticosteróides, que são os pilares do tratamento. Agentes poupadores de esteroides, como ciclosporina, imunoglobulinas (IVIGs) e outros imunossupressores têm sido usados com sucesso para contribuir para o tratamento” (ROMERO GFP, et al., 2023).

No presente artigo, descreve-se um caso de Síndrome de Dress ocorrido em um hospital na cidade de Franca-SP, relacionado ao uso de carbamazepina após uma neurocirurgia por meningioma frontal, visando expor o quadro clínico, manejo e resposta terapêutica, a fim de contribuir com a literatura médica, a essa

adversidade grave e complexa. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética (CEP), contendo o número do CAAE 75090923.1.0000.5438 e o número do último parecer 6.662.116.

DETALHAMENTO

Paciente mulher, 55 anos, branca, internada em enfermaria de clínica médica da Santa Casa de Franca em agosto de 2022, em pós-operatório tardio de retirada de meningioma frontal (realizado em 06/2022) com quadro de exantema, prurido e tosse produtiva 1 mês após começar o uso de carbamazepina. O quadro evoluiu com episódios intermitentes de febre (38-39°C), hipotensão, fadiga, confusão mental e dispneia com duração aproximada de 20 minutos. O exantema era difuso, caracterizado por erupções cutâneas avermelhadas, envolvendo face, membros (superiores e inferiores) e palma das mãos e planta dos pés. Apresentava também anasarca e dor intensa em membros inferiores que limitava sua movimentação.

Figura 1 - Exantema e edema de membros inferiores.



Fonte: Ribeiro ALG, et al., 2024.

Em exame físico da admissão, estava em bom estado geral, normocorada, hidratada, febril (39°), icterica (2+/4+), pressão arterial de 150/100 mmHg, glasgow 15 e com ausência de linfonodos palpáveis. Além disso, no aparelho respiratório, paciente estava com murmúrio vesicular presente bilateralmente, com estertores crepitantes em base direita, taquipneica (30 irpm), saturando 90% em ar ambiente. Tinha, também, exantema maculopapular difuso em face, tronco e membros. Nos aparelhos cardiovascular e abdominal não havia alterações.

A paciente não portava comorbidades, mas apresentava uma hemiparesia esquerda devido meningectomia, além de ser ex-tabagista por 30 anos, cessando desde a realização da cirurgia. No primeiro dia de internação foi suspenso o uso da carbamazepina e iniciado o uso de dexclorfeniramina associado a prednisona e prometazina, devido a hipótese diagnóstica de Síndrome de Dress, que foi confirmada após a realização de exames complementares.

Os exames laboratoriais da admissão da enfermaria mostravam hemograma com hemoglobina de 9,2 g/dL (valor de referência 12 a 16,5), hematócrito de 29,3% (valor de referência: 35 a 47%), anisocitose e leucocitose de 12400 μ L, com 2% de eosinófilos. Também havia elevação de transaminases glutâmico oxalacética (TGO) de 109 U/L (valor de referência: 5 a 40 U/L), transaminases pirúvicas (TGP) de 122 U/L (valor de referência: 7 a 56 U/L), fosfatase alcalina de 1148 (valor de referência: 13 a 43 U/L) e gama glutamil transferase de 1792 U/L (valor de referência: 9 a 36 U/L).

Havia, ainda, alterações de bilirrubinas totais de 4,5 (valor de referência: 0,2 a 1,1 mg/dL) a custos de bilirrubina direta de 3,2 mg/dL (valor de referência: 0,1 a 0,4 mg/dL). De exames de imagem, foi realizada uma ressonância magnética de abdome apresentando fígado com dimensões discretamente aumentadas e sinais de acentuada esteatose difusa. O primeiro sinal de melhora da paciente foi a cessação do prurido após o terceiro dia de início das medicações. Entretanto, também evolui para quadro de disúria, polaciúria e urina com odor fétido e coloração escura, sendo necessário solicitar urina 1 e urocultura e iniciar ceftriaxona e clindamicina devido a hipótese diagnóstica de infecção do trato urinário baixa nosocomial complicada concomitante.

Tal antibioticoterapia não cursou com melhora dos sintomas da infecção, sendo escalonado após três dias para tazocin e vancomicina, e mantido por sete dias até a resolução do quadro. Após oito dias de internação, a paciente apresentou melhora importante da icterícia, do exantema e do edema, evoluindo para descamação difusa da pele. Nesta mesma data foi iniciada o desmame da prednisona (redução de 25% da dose por dia, durante sete dias) e prescrita furosemida para contribuir na melhora do edema.

Figura 2 - Descamação cutânea de perna direita.



Figura 3 - Descamação de pé direito.



Fonte: Ribeiro ALG, et al., 2024.

No 12º dia de internação a paciente estava com a alta programada, mas teve o retorno da febre, com picos febris variando de 37,8 a 39,8 °C entre os dias 14/09 a 23/09 sem foco definido, mesmo após exaustiva investigação (foram realizados teste rápido de antígeno do Covid-19, urocultura, hemocultura, amostra de ponta de cateter e raio x de tórax). Foi decidido, então, prescrever Meropenem durante 7 dias, levando em conta a quantidade e o espectro das antibioticoterapias usadas anteriormente. A paciente, ao terminar as doses do antibiótico e manter melhora clínica na ausência de febre em 48 horas e melhora dos exames laboratoriais, recebeu alta com encaminhamento para o ambulatório escola de clínica médica de Franca.

DISCUSSÃO

Aproximadamente, um total de 44 fármacos foram associados à etiologia da síndrome de DRESS. (AQUINO RTR, et al., 2008). Sendo que a relação de anticonvulsivantes com a síndrome de Dress é a mais estabelecida atualmente, com uma porcentagem de 35% dos fármacos, seguido do aluporinol em 18% e os antibióticos com 12% dos casos, (ROMERO GFP, et al., 2023) principalmente os do grupo das sulfonamidas e dapsona (COSTA PJCF, 2017). Outro estudo ainda cita os anti-hipertensivos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), representado pelo enalapril e os betabloqueadores como o atenolol (WASEEM D, et al., 2016).

Em relação a patogênese da Síndrome, atualmente se desconhece os reais mecanismos, porém teorias atribuem a uma combinação entre fatores genético, incluindo a deficiência genética de enzimas desintoxicantes levando a acumulação de metabólitos e respostas imunológicas secundárias, além das associações genéticas entre o antígeno leucocitário humano (HLA) e hipersensibilidade farmacológica específica. Além disso, há ainda a reação secundária à interação viral e fármaco associado tendo como consequência a reativação sorológica notavelmente de vírus da família de herpesviridae (FERNANDES LFR, et al., 2023).

Segundo Criado PR (2012), os anticonvulsivantes aromáticos, como a carbamazepina, caso específico deste trabalho, são metabolizados por enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP) e sofrem oxidação por hidroxilação aromática, com subsequente formação de óxidos de areno no fígado, sendo intermediários reativos tóxicos. Por isso, normalmente convertidos em metabólitos não tóxicos por óxido hidroxilase ou glutatona transferase, porém, nos casos de defeito ou deficiência da epóxido hidroxilase, os óxidos de areno podem se acumular e causar toxicidade celular direta ou resposta imune. “As manifestações clínicas ocorrem tipicamente dentro de duas a seis semanas após o início da terapêutica e, na maioria dos casos, cessam quando a droga é suspensa, sem sequelas” (AQUINO RTR, et al., 2008).

Segundo Arrelano J. (2019) a síndrome, se manifesta clinicamente em 2 fases, a primeira, denominada fase prodrômica com períodos de febre e prurido, seguida da segunda fase, chamada de forma clássica, onde há o aparecimento de exantema eritematoso morbiliforme, que afeta rosto, tronco e extremidades, evoluindo com lesões infiltrativas e edematosas difusas, comprometendo grande extensão cutânea, gerando até eritrodermia. Há descrito ainda outras manifestações dermatológicas menos frequentes, como: vesículas, bolhas, além de eventual comprometimento oral, com erosões de mucosas e queilite (CRIADO PR, et al., 2012). Em cerca de 90% dos casos, a erupção maculopapular inicia-se na face e nos membros superiores e posteriormente progride para os membros inferiores. À medida que as erupções evoluem, elas tornam-se confluentes, com alterações purpúricas. A fase de resolução das lesões, caracteriza-se por descamação superficial difusa da superfície corporal (COSTA PJCF, 2017).

Geralmente a febre é alta (38-40°C) e ocorre em 90-100% dos casos, sendo, junto com a erupção cutânea, os primeiros sinais relacionados às drogas antiepilépticas, como é o caso deste relato (CRIADO PR, et al., 2012). O envolvimento multiorgânico é outra característica marcante da síndrome de Dress. O sistema linfático, hematológico e o hepático são os mais frequentemente afetados, seguindo-se do acometimento renal, pulmonar e cardíaco. Há ainda casos mais graves e incomuns, com envolvimento neurológico, gastrointestinal e endócrino. (COSTA PJCF, 2017). O diagnóstico de síndrome de DRESS é um desafio para os profissionais da saúde, devido a ampla sintomatologia que os doentes podem apresentar. Assim, necessita de uma cautelosa investigação e capacidade de excluir possíveis diagnósticos diferenciais. (COSTA PJCF, 2017).

O grupo "Registro de reações adversas cutâneas graves" do México (RegiSCAR) sugeriu critérios para elaboração diagnóstica de suspeita de síndrome de DRESS causada por reação adversa a fármacos, sendo necessário que os pacientes hospitalizados tenham pelo menos 3 dos seguintes achados: erupção cutânea aguda; febre maior que 38 °C; hipertrofia ganglionar; lesão secundária de órgãos; perfil hemático anormal (eosinofilia; trombocitopenia; linfocitose ou linfopenia). Dessa forma, com tais achados, é aplicado um sistema de pontuação de acordo com a pontuação final: <2 pontos: ausência de DRESS; 2-3 pontos: DRESS possível; 4-5 pontos: DRESS provável; >5 pontos: caso definitivo de DRESS. (COSTA PJCF, 2017).

Já o grupo japonês SCAR-J, que estudou reações cutâneas como reações medicamentosas adversas graves, sugeriu outros critérios, como: sintomas persistentes após a retirada do medicamento por mais de 2 semanas; febre maior de 38 °C.; alanina aminotransferase > 100 U/L; leucocitose ou leucopenia; linfócitos atípicos > 5 %; eosinofilia (>1,5 x 10⁹ /EU); linfadenopatias e reativação do vírus herpes humano tipo 6, sendo que o diagnóstico é firmado com a presença dos sete critérios citados (CLAUSELL AB, et al., 2020). O diagnóstico diferencial inclui infecções virais, síndrome hipereosinofílica idiopática e linfoma (AQUINO RTR, et al., 2008). Demais literaturas ainda trazem as infecções agudas pelo vírus Epstein-Barr, hepatite A e B, estreptococos, pustulose cutânea generalizada aguda e síndrome de Stevens-Johnson (ESTRELLA V, et al.,

2007). Segundo Moreira AS, et al. (2017) a síndrome DRESS geralmente distingue-se das outras toxicodermias graves pelas características das manifestações cutâneas, tempo de início dos sintomas e grau de envolvimento sistêmico. Nas outras toxicodermias, o início do exantema ocorre mais precocemente após o início do fármaco suspeito, comparativamente aos casos de DRESS.

Deste modo, no doente descrito não se verificaram as características mais típicas das outras toxicodermias graves, pelo que estes diagnósticos são menos prováveis. As principais complicações viscerais descritas, são hepatite, nefropatia intersticial, pneumopatia intersticial eosinofílica, pericardite, miocardite ou pancreatite. (AQUINO RTR, et al., 2008). Segundo Estrella V, et al. (2007) em casos mais graves pode ocorrer queda multiorgânica, com alterações tireóideas (hipotireoidismo), nefrite intersticial, alterações neurológicas e queda respiratória, além disso pode ocorrer alterações hematológicas como: agranulocitose, anemia hemolítica, hipogamaglobulinemia e anemia aplásica. Além disso a elevação de transaminases também é descrita sendo de 10 a 20 vezes maior que seu valor normal, já gama GT e fosfatase alcalina apresentam aumento em 50-60% dos casos podendo evoluir com hepatite.

Reforçando a ideia de lesão de órgãos alvos, outro estudo traz que durante a síndrome ocorre dano renal em até 11% dos pacientes, sendo que este se manifesta com quadros muitos diversos, incluindo desde hematúria leve e nefrite até queda renal (CLAUSELL AB, et al., 2020). É descrito que a taxa de mortalidade pode chegar a 20%, principalmente nos casos relacionada à idade avançada, insuficiência renal, icterícia. (CRIADO PR, et al., 2012). Quando se trata a complicações prolongadas, o mesmo estudo acima refere que vários autores relatam a ocorrência de doenças autoimunes mesmo após a resolução do DRESS, podendo variar por um período de meses ou anos, sendo as condições mais comuns: o diabetes mellitus tipo 1, lúpus eritematosos, tireoidite de Hashimoto, enteropatia, lesões esclerodermiformes tipo enxerto contra hospedeiro (GVHD) e penfigóide bolhoso.

Em todos os casos de DRESS, o tratamento começa com a suspensão do medicamento. Além disso atualmente sabe-se que uso de corticosteróides é discutível, com divergências literárias, porém sendo usado na maioria dos casos, especialmente aqueles pacientes mais comprometidos, sendo que a dose varia de 0,5 (meio) - 1 (um) mg/kg/dia. Estrella V et al., 2007 sendo que outros autores trazem a dose de 1 (um) a 1,5 (um e meio) mg/kg/dia (ACEVEDO EB, et al., 2022). Os corticosteróides sistêmicos devem ter sua dose reduzida, após o controle clínico e laboratorial da doença, lentamente durante 6-8 semanas, a fim de evitar a recorrência de sintomas da doença. (CRIADO PR, et al., 2012). O mesmo estudo traz que se os sintomas piorarem mesmo em vigência de corticoterapia, outras opções podem ser utilizadas como a metilprednisolona pulsada (30mg/kg por via endovenosa por 3 dias), imunoglobulina endovenosa e plasmáfereze, ou até a combinação destas terapias.

Desse modo, conclui-se que a Síndrome DRESS, apesar de acometer sistemas orgânicos tão relevantes como o renal, hepático, hematológico e linfático, pode ter uma boa resposta a terapêutica quando o diagnóstico se dá precocemente e a suspensão do uso do medicamento desencadeador desta reação é feita de imediato ao diagnóstico. Deve-se atentar também às possíveis complicações desta patologia para evitar o acometimento multi-sistêmico e também às próprias complicações provindas do tempo prolongado de internação e da imunossupressão causada pela corticoterapia, como infecções hospitalares, tromboembolismo, entre outras. O seguimento ambulatorial após a internação tem sua importância para identificar possíveis evoluções de doenças autoimunes provindas deste quadro reacional e, assim, poder adicionar a terapêutica adequada ao cuidado do paciente em questão.

REFERÊNCIAS

1. AQUINO R, et al. Síndrome DRESS induzida por sulfasalazina (erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos). Revista Médica Paulista 2008; 126: 225-226.
2. ARELLANO J, et al. Síndrome de DRESS con compromiso pulmonar extenso. Una presentación inhabitual. Revista médica de Chile, 2019; 147: 114-118.
3. BARRETO E, et al. Síndrome de reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado a levetiracetam: Reporte de caso. Acta Médica Peruana, 2022; 39: 276-282.

4. BELAUNDE C, et al. Síndrome de. DRESS asociado al uso de anticonvulsivantes. Revista Cubana de Medicina Militar, 2020; 49.
5. COSTA, PJCF. Reação Adversa a Fármacos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos-Síndrome de DRESS. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2018; 48.
6. CRIADO P, et al. Reacao a drogas com eosinofilia e sintomas sistemicos (DRESS)/síndrome da hipersensibilidade induzida por droga (DIHS): Revisão dos conceitos atuais. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2012; 87: 435-449.
7. DÍAZ-MANCEBO R, et al. Síndrome de DRESS y nefritis tubulointersticial aguda tras tratamiento con vancomicina y betalactámicos.: Descripción de un caso y revisión de la literatura. Nefrología (Madrid), 2012; 32: 685-687.
8. ERCAN N, et al. Síndrome DRESS inducido por ácido valproico em uma niña que respondió a la ciclosporina com análisis de HLA. Archivos argentinos de pediatría, 2022; 120:14-14.
9. ESTRELLA V, et al. Síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes (SHA). Revista Argentina de Dermatología, 2007; 1: 46-54.
10. MOREIRA A, et al. Provável síndrome DRESS a meio de constrate iodado. Rev Port Imunoalergologia, 2017; 25: 277-282.
11. OLIVEIRA A, et al. Hepatotoxicidade e síndrome DRESS induzida por anticonvulsivantes: relato de dois casos e revisão da literatura. GED gastroenterol. endosc. dig, 2011; 1: 174-176.
12. OQUENDO-GAHONA D, et al. Síndrome DRESS induzida por Losartan. Acta Médica Colombiana, 2021; 4: 49-53.
13. PAVÓN-ROMERO G, et al. DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE. Revista de la Facultad de Medicina (México), 2023; 66: 7-19.
14. PREISZ N, et al. Síndrome DRESS asociado a fármacos antituberculosos. Revista argentina de dermatología, 2020; 101: 11-20.
15. ROBLES L, et al. Síndrome de DRESS asociado al consumo de alopurinol: reporte de caso. Medicina clínica y social, 2023; 7: 119-124.
16. ROMERO G, et al. Síndrome de DRESS inducido por fármacos antituberculosos: DRESS induced by antituberculosis drugs. Revista Alergia México, 2023; 70: 55-63.
17. SALAS A, et al. Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosos en un paciente con diabetes mellitus tipo 2. In: Anales de la Facultad de Medicina. UNMSM. Facultad de Medicina, 2012; 1: 159-164.
18. SILVA-TIRADO M, et al. Síndrome DRESS. Medicina interna de México, 2019; 35: 325-331.
19. WASEEM D, et al. Síndrome do vestido: uma revisão e atualização. Skin Dis Skin Care 2016; 1:8-8.