



Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) após utilização de Carbamazepina

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) following the use of Carbamazepine

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) tras el uso de Carbamazepina

Luana Alves de Oliveira¹, Ana Júlia Soares Oliveira¹, Elvina Gabriela Ramos Martins¹, Luciano Freitas Fernandes¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever um relato de caso sobre a Síndrome de Reação a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS). **Detalhamentos de caso:** Paciente masculino de 46 anos, anteriormente saudável, desenvolveu DRESS após o uso de carbamazepina para tratar neuralgia associada a herpes zoster. Após 40 dias de tratamento, ele apresentou erupções cutâneas, febre alta e linfadenopatia acentuada, sendo diagnosticado com DRESS no hospital. O tratamento imediato envolveu a suspensão da carbamazepina e a administração de hidrocortisona e prometazina, resultando em significativa melhora clínica e laboratorial do paciente. A equipe médica monitorou atentamente sua evolução, garantindo a adequação das intervenções. **Considerações finais:** A síndrome de DRESS, embora rara, representa uma condição clinicamente relevante devido a sua significativa morbimortalidade. Frequentemente, está associada ao uso de medicamentos diversos, mas também pode apresentar relação com agentes virais comuns, como o vírus Epstein-Barr e outros patógenos. O diagnóstico preciso dessa síndrome depende do reconhecimento dos critérios clínicos por parte dos profissionais de saúde, o que é fundamental para iniciar o tratamento apropriado e evitar complicações graves.

Palavras-chave: Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos, Carbamazepina, Relatos de casos.

ABSTRACT

Objective: To describe a case report on Drug Reaction Syndrome with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). **Case report:** A previously healthy 46-year-old male patient developed DRESS after using carbamazepine to treat neuralgia associated with herpes zoster. After 40 days of treatment, he presented with skin rashes, high fever and marked lymphadenopathy, and was diagnosed with DRESS in hospital. Immediate treatment involved discontinuing carbamazepine and administering hydrocortisone and promethazine, resulting in significant clinical and laboratory improvement. The medical team closely monitored his progress, ensuring that interventions were appropriate. **Final considerations:** DRESS syndrome, although rare, is a clinically relevant condition due to its significant morbidity and mortality. It is often associated with the use of various medications, but can also be related to common viral agents, such as the Epstein-Barr virus and other pathogens. Accurate diagnosis of this syndrome depends on health professionals recognizing the clinical criteria, which is essential for starting appropriate treatment and avoiding serious complications.

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome, Carbamazepine, Case reports.

RESUMEN

Objetivo: Describir un caso clínico de síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). **Detalles del caso:** Un paciente masculino de 46 años de edad, previamente en buen estado de

¹ Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros – MG.

salud, desarrolló un síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) después de utilizar carbamazepina para tratar una neuralgia asociada a herpes zóster. Transcurridos 40 días de tratamiento, presentó erupciones cutáneas, fiebre alta y linfadenopatía marcada, y fue diagnosticado de DRESS en el hospital. El tratamiento inmediato consistió en suspender la carbamazepina y administrar hidrocortisona y prometazina, lo que dio lugar a una mejoría clínica y analítica significativa. El equipo médico siguió de cerca su evolución, asegurándose de que las intervenciones fueran las adecuadas. **Consideraciones finales:** El síndrome DRESS, aunque poco frecuente, es una afección clínicamente relevante debido a su importante morbilidad y mortalidad. Con frecuencia se asocia al uso de diversos medicamentos, pero también puede estar relacionado con agentes víricos comunes como el virus de Epstein-Barr y otros patógenos. El diagnóstico preciso de este síndrome depende de que los profesionales sanitarios reconozcan los criterios clínicos, lo que es fundamental para iniciar el tratamiento adecuado y evitar complicaciones graves.

Palabras clave: Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, Carbamazepina, Casos clínicos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma reação adversa medicamentosa grave de hipersensibilidade do tipo IV que pode ocorrer até 12 semanas após a exposição medicamentosa, mais frequentemente entre 2 a 6 semanas após a introdução do tratamento (CALLE AM, et al., 2023).

A DRESS é uma reação pouco frequente e sua incidência apresenta variações a depender do estado imunológico do paciente, da classe farmacológica da medicação utilizada e do sistema de saúde utilizado como base de dados. A incidência pode variar de menos de 0,01 casos até 0,7 casos a cada 1000 indivíduos hospitalizados. Apesar disso, existe uma alta taxa de mortalidade associada, que pode chegar a 20% dos casos, especialmente em casos de idade avançada, acometimento hepático ou renal ou reativação viral do citomegalovírus. (RAMIREZ GA, et al., 2023).

Essa doença costuma ocorrer num período entre 2 a 12 semanas após a introdução de um medicamento, provocando erupções cutâneas, febre, linfadenopatia, alterações hematológicas e acometimento de órgãos viscerais (SCHUNKERT EM e DIVITO SJ, 2021). Frequentemente, cursa com duas ondas de atividade, contudo, os pacientes podem apresentar diversos períodos de exacerbação e remissão da doença (MIYAGAWA F e ASADA H, 2021).

O prognóstico depende da gravidade das complicações associadas. Os pacientes podem cursar com complicações sistêmicas, com acometimento pulmonar, hepático, pancreático, renal, muscular, nervoso e, mais raramente, do trato intestinal. Uma complicação grave associada a doença constitui a reativação do citomegalovírus, potencialmente fatal, que pode ser consequência da imunossupressão do tratamento medicamentoso da síndrome (RAMIREZ GA, et al., 2023).

Os principais medicamentos implicados no desenvolvimento da reação são os anticonvulsivantes aromáticos, como a carbamazepina, além dos anti-inflamatórios não esteroidais, as sulfonamidas, as sulfonas, sendo que em 10-20% dos casos, o causador pode não ser identificado (CALLE AM, et al., 2023). Outro medicamento frequentemente associado a essa condição clínica é o Alopurinol, um inibidor seletivo das etapas terminais da biossíntese de ácido úrico (PINTO LS, et al., 2020).

A fisiopatologia dessa doença ainda não é totalmente conhecida. Sabe-se hoje que envolve reações de hipersensibilidade tardia mediadas por linfócitos T, antígenos leucocitários humanos (HLA) e reativações virais, particularmente pelos vírus herpesvírus humano tipo 6, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr. Supõe-se que polimorfismo genético pode estar envolvido na metabolização de medicamentos, especialmente de anticonvulsivantes, culminando em uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento da síndrome (CARDONES AR, 2020).

O diagnóstico de DRESS é, muitas vezes, desafiador, devido à sua variedade clínica, evolução gradual e também persistência dos sintomas mesmo após a interrupção da medicação (MIYAGAWA F e ASADA H, 2021). Devido a gravidade da sintomatologia e da possibilidade de reativação testes intradérmicos ou de contato não são recomendados. Atualmente, utiliza-se um sistema de pontuações, que reúne achados clínicos e laboratoriais, estabelecendo o caso como negativo, possível, provável ou definitivo (CALLE AM, et al., 2023).

O tratamento se baseia principalmente na interrupção imediata da medicação e controle dos sintomas (CHAPMAN S, et al., 2020). O uso de drogas corticosteróides para o tratamento da DRESS é frequentemente utilizado. Contudo, essas drogas imunossupressoras não foram estudadas em ensaios randomizados, sendo tal conduta baseada principalmente em relatos de casos (HAMA MD, et al., 2022). Neste relato de caso, foi escrito uma reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos após o uso de carbamazepina, bem como seu tratamento e evolução clínica.

DETALHAMENTO DO CASO

Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Montes Claros (Parecer nº 6.938.859 e CAAE 81304524.3.0000.5146), tendo a concordância do paciente com a assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Autorização do Uso de Imagem.

Paciente do sexo masculino, 46 anos, natural de Grão Mogol (MG), com história de diabetes mellitus tipo 2, insulínica. Em fevereiro de 2024, apresentou quadro clínico de herpes zoster em região facial a direita (dermatomo V1), sendo prescrito tratamento com aciclovir, juntamente com carbamazepina e pregabalina, para controle de neuralgia (apresentada como cefaleia holocraniana) associada ao quadro. Paciente relatou que 15 dias após o início do tratamento foi necessário realizar aumento da dose da carbamazepina devido a persistência da cefaleia.

Cerca de 40 dias após o início do tratamento com as três medicações, apresentou manchas eritematosas em membros inferiores, acompanhado de 3 episódios isolados de febre ($>38^{\circ}\text{C}$), momento em que procurou atendimento em atenção básica onde foi levantada a hipótese diagnóstica de arbovirose, descartada após sorologias negativas.

Nos 5 dias posteriores ao atendimento houve piora das lesões cutâneas, que se disseminaram rapidamente ao longo dos membros inferiores, tronco e membros superiores, com surgimento de manchas purpúricas e de pápulas, sendo, então, encaminhado ao serviço hospitalar (**Figura 1**).

Figura 1- Lesões apresentadas pelo paciente do relato de caso durante a internação hospitalar.



Fonte: Oliveira LA, et al., 2024.

No serviço hospitalar o paciente foi admitido estável hemodinamicamente, eupneico, afebril, em regular estado geral, normocorado, hidratado e acianótico. Observou-se a presença de linfonodos palpáveis em região cervical, móveis, macios, elásticos e indolores. Nos exames laboratoriais hospitalares constatou-se alterações hematológicas e hepáticas. Foi detectada a presença de leucocitose com eosinofilia (9% dos

leucócitos totais - valor absoluto de 1260), além da presença de linfócitos atípicos (3% dos leucócitos totais - valor absoluto de 420).

Também houve dano aos hepatócitos, demonstrado por elevação do nível sérico da aspartato aminotransferase (AST) em cerca de 3 vezes o limite superior de normalidade e de alanina aminotransferase (ALT) em 2 vezes o limite superior de normalidade. Além disso, notou-se aumento expressivo das enzimas canaliculares, com gamaglutamiltransferase (GGT) de 917 U/L e fosfatase alcalina (FA) de 469 U/L. Foram realizados testes rápidos para hepatite B e C, sendo estes diagnósticos descartados.

Diante do quadro clínico e da história de uso de carbamazepina, o paciente foi diagnosticado com a síndrome de reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e internado para iniciar tratamento e ser monitorado. A carbamazepina foi suspensa imediatamente e iniciou-se o tratamento com hidrocortisona 100mg de 8 em 8 horas e prometazina 25mg de 12 em 12 horas.

Houve melhora clínica parcial das lesões, e, cerca de 60 horas após a instituição do tratamento, os exames laboratoriais foram repetidos, demonstrando melhora do perfil hepático, com diminuição dos níveis séricos das aminotransferases em relação aos exames admissionais (AST de 79 U/L, TGP de 98 U/L, GGT de 819 U/L e FA de 345 U/L). Além disso, houve desaparecimento da eosinofilia e dos linfócitos atípicos no novo leucograma. Assim, o paciente recebeu alta para controle ambulatorial e continuidade do tratamento por via oral com Prednisona 1mg/kg por via oral por 6 semanas, com posterior redução gradativa da dose.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Hipersensibilidade Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) ou Síndrome de Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos (DIHS) é uma reação cutânea grave causada por determinadas medicações, caracterizada por erupção cutânea, adenomegalias, alterações hematológicas e disfunção de múltiplos órgãos. Essa condição está associada a complicações graves e, até mesmo, à morte a curto e longo prazo. A DRESS está ligada à reativação de vírus Herpes humano (HHV), especialmente HHV-6, vírus Epstein-Barr (EBV) e Citomegalovírus (CMV) (CARDONES AR, 2020; CHHITI S, et al., 2023).

Estudos retrospectivos e registros sugerem que as manifestações clínicas da DRESS podem variar conforme o medicamento causador. A exposição à carbamazepina, medicamento frequentemente envolvido na DRESS, está associada principalmente a acometimento hepático e linfadenopatia (RODRÍGUEZ M, et al., 2023; VRINCEANU D, et al., 2023).

Nesse contexto, os anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina e fenobarbital), sulfonamidas, sulfonas (dapsona), anti-inflamatórios não esteroidais (piroxicam, ibuprofeno e diclofenaco), antibióticos beta-lactâmicos, vancomicina, alopurinol, minociclina e antirretrovirais estão entre os, pelo menos, 44 medicamentos associados à DRESS (CALLE AM, et al., 2023). Entretanto, em 10-20% dos casos, o agente causador não pode ser identificado (CALLE AM, et al., 2023; HAMA N, et al., 2022).

Os cinco principais medicamentos associados à DRESS não sofreram alterações significativas nos últimos 15 anos. Nos Estados Unidos, estes incluem vancomicina, alopurinol, lamotrigina, carbamazepina e sulfametoxazol-trimetoprim, que continuam sendo responsáveis por quase 50% dos casos (HAMA N, et al., 2022). Não foram encontradas referências que associam o Aciclovir especificamente como um possível medicamento causador de DIHS/DRESS. Embora o mecanismo preciso da DRESS não tenha sido completamente elucidado, três componentes-chave são considerados na sua fisiopatologia.

O primeiro envolve uma predisposição genética relacionada a certos alelos do Antígeno Leucocitário Humano (HLA). O HLA-A * 31: 01 foi associado à DRESS induzida pela carbamazepina. Contudo, esses marcadores apresentam alto valor preditivo negativo, não sendo, isoladamente, suficientes para produzirem uma resposta alérgica (SAPER VE, et al., 2022). O segundo fator está ligado a alterações nas vias metabólicas de certos fármacos, especialmente os anticonvulsivantes aromáticos, como a carbamazepina, onde um defeito em suas vias de metabolização, como no citocromo P450, leva a produção de metabólitos reativos de oxigênio, gerando uma toxicidade celular e, conseqüentemente, estimulação do sistema imune,

com ativação de linfócitos T (CALLE AM, et al., 2023). Por fim, há a reativação do vírus HHV-6, desencadeando também uma resposta inflamatória mediada por linfócitos T, resultando em danos teciduais (MIYAGAWA F, et al., 2020).

Os linfócitos T ativados liberam citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina-6 (IL-6) e interferon gama (IFN γ), desencadeando uma inflamação generalizada e falência de órgãos associada à DRESS. Essas citocinas também promovem a expansão de linfócitos T reguladores (Tregs) na fase aguda da doença, tornando-os suscetíveis à infecção pelo HHV-6.

Esse aumento de Tregs resulta em uma função alterada, contribuindo para a resposta imune observada na DRESS após a reativação viral. Esse padrão de resposta não é observado em outras doenças cutâneas graves, como a SJS/NET, o que pode servir como um importante diferencial entre elas. Adicionalmente, na fase subaguda da DRESS, células Tregs induzidas pela IL-6 podem contribuir para a transição de uma resposta Treg para uma resposta Th17, promovendo a inflamação mediada por essas células (MIYAGAWA F e ASADA H, 2021).

A DRESS geralmente se manifesta com sintomas prodrômicos, como: mal-estar, prurido e febre entre 38 e 40°C, sendo esta última frequentemente precedida por manifestações cutâneas que podem persistir por semanas. A linfadenopatia é comum, normalmente, de consistência amolecida e localizada nas regiões cervical, axilar e inguinal, apresentando características histopatológicas benignas ou semelhantes a pseudolinfomas (SCHUNKERT EM e DIVITO SJ, 2021).

A reação geralmente ocorre de 2 a 6 semanas após o início do medicamento, mas em casos de reexposição ao agente causador ou em pacientes com alterações hematológicas e hepáticas, os sintomas podem surgir mais rapidamente e com maior gravidade. O envolvimento cutâneo começa com um rash morbiliforme pruriginoso que pode progredir rapidamente, tornando-se difuso e infiltrativo, afetando diversas partes do corpo.

Mais de 50% da superfície corporal pode ser afetada, com o aparecimento de vesículas, bolhas, lesões em alvo, purpúricas e pústulas foliculares estéreis. Edema facial, mucosa oral afetada e eritrodermia também são comuns. Manifestações hematológicas incluem leucocitose, linfocitose reativa, trombocitopenia e anemia, com eosinofilia em 60-70% dos casos (CALLE AM, et al., 2023).

Podem ocorrer manifestações cardíacas, renais, hepáticas, gastrointestinais e pulmonares. As manifestações cardíacas incluem miocardite eosinofílica ou pericardite, apresentando sintomas como dor torácica, taquicardia, dispneia e hipotensão. Alterações renais podem incluir aumento moderado da creatinina, proteinúria e presença de eosinófilos no sedimento urinário. As alterações hepáticas são frequentes e podem manifestar-se como hepatite assintomática, hepatomegalia, icterícia e aumento das enzimas hepáticas, como Alanina Aminotransferase (ALT) e Fosfatase Alcalina (FA).

No sistema gastrointestinal, pode ocorrer desidratação e hemorragia gastrointestinal, necessitando de avaliação por endoscopia gastrointestinal alta e colonoscopia. As manifestações pulmonares podem apresentar-se como dispneia, tosse não produtiva, hipoxemia e sinais de pneumonite intersticial e/ou derrame pleural na radiografia e na tomografia computadorizada do tórax. Essas manifestações podem variar em gravidade e requerem monitoramento e tratamento adequados (CALLE AM, et al., 2023; SHARMA A, et al., 2021).

Uma complicação grave e frequentemente fatal constitui a reativação por citomegalovírus, ocorrendo frequentemente após 3 a 7 semanas após o início da doença ou relacionada a terapia imunossupressora. Os pacientes cursam geralmente com úlceras cutâneas, pneumonia, hepatite e acometimento gastrointestinal (MIYAGAWA F e ASADA H, 2021).

A síndrome DRESS pode cursar ainda com sequelas autoimunes, meses ou anos após a resolução do quadro. A incidência varia de 11,5% dos casos, cursando principalmente com diabetes mellitus, tireoidite, lúpus eritematoso sistêmico, artrite, alopecia e vitiligo. O mecanismo envolvido ainda permanece desconhecido, mas estudos sugerem uma relação com níveis elevados de proteína 10 (MIYAGAWA F e

ASADA H, 2021). Considerando o risco, os pacientes devem ser acompanhados e monitorados, com dosagem periódica da função tireoidiana, além de vigilância glicêmica (CHAPMAN S, et al.; 2020).

O diagnóstico da DRESS pode ser desafiador devido à diversidade de suas manifestações clínicas e à possibilidade de diagnóstico tardio. Os critérios originais de diagnóstico, propostos por Bocquet em 1996, incluem erupção cutânea devido a medicamentos, alterações hematológicas como eosinofilia e presença de linfócitos atípicos, além de manifestações sistêmicas como linfadenopatia e envolvimento de órgãos como fígado, rins, pulmões e coração (BOCQUET H, et al., 1996). O diagnóstico clínico da DIHS/DRESS é considerado o padrão-ouro e baseia-se em um período de latência típico de 2 a 8 semanas após o uso de um medicamento conhecido por causar DRESS, com a ajuda de sistemas de pontuação como o RegiSCAR ou o J-SCAR (HAMA N, et al., 2022).

Os critérios de diagnóstico SCAR japonês (J-SCAR) foram propostos para a DRESS em 2006, consistindo em sete componentes, enquanto o European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples (RegiSCAR) estabeleceu os seus critérios para identificar possíveis casos de DRESS em 2007 (HAMA N, et al., 2022; KARDAUN SH, et al., 2007; SHIOHARA T, et al., 2007). Apesar das diferenças de nomenclatura, ambas as doenças pertencem provavelmente ao mesmo espectro de doença (HAMA N, et al., 2022; KARDAUN SH, et al., 2007; SHIOHARA T, et al., 2007) (**Quadro 1**).

Quadro 1- Comparação dos critérios de diagnóstico de DRESS/DIHS.

DIHS (Japanese Consensus Group)	DRESS (RegiSCAR)
O diagnóstico é confirmado pela presença dos sete critérios abaixo referidos (DIHS típica) ou de cinco dos sete (DIHS atípica):	Para diagnóstico, são necessários os primeiros 3 critérios e a presença de 3 dos outros 4 critérios listados abaixo:
1. Erupção cutânea maculopapular que se desenvolve >3 semanas após o início da utilização de um número limitado de medicamentos	1. Erupção cutânea aguda
2. Sintomas clínicos prolongados após a descontinuação do medicamento causador	2. Reação suspeita de estar relacionada com o medicamento
3. Febre (Temperatura corporal >38 °C)	3. Hospitalização
4. Alterações hepáticas (ALT>100 U/L)*	4. Febre (Temperatura corporal >38 °C)
5. Alterações leucocitárias (pelo menos uma presente) a. Leucocitose (>11 x 10 ⁹ /L) b. Linfocitose atípica (>5%) c. Eosinofilia (>1,5 x 10 ⁹ /L)	5. Anormalidades laboratoriais (pelo menos uma presente) a. Linfocitose atípica b. Eosinofilia
6. Linfadenopatia	6. Envolvimento de > 1 órgão interno
7. Reativação do HHV-6	7. Linfonodos aumentados em >2 locais

Nota: DIHS: drug-induced hypersensitivity reaction; DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic clinical manifestations; HHV: human herpes virus; ALT: alanina aminotransferase. *Pode ser substituído pelo envolvimento de outros órgãos, como o envolvimento renal.

Fonte: Oliveira LA, et al., 2024. Fundamentado em: Hama N, et al., 2022.

A partir dos critérios citados, percebe-se que o caso apresentado reunia todos os critérios para DRESS induzida por carbamazepina: reação cutânea aguda, febre, linfonodomegalias, aumento das enzimas hepáticas e eosinofilia. Além disso, estavam presentes critérios adicionais, como a admissão hospitalar e a reação desencadeada após o início da medicação.

O diagnóstico através de Patch Test ou de testes intradérmicos para confirmar o fármaco causador das reações de hipersensibilidade a medicamentos continua a ser controverso. Alguns autores sugerem que o teste de adesivo pode ter alguma utilidade quando efetuado 6 meses após a resolução dos sinais e sintomas de DRESS para medicamentos específicos (PHILLIPS EJ, et al., 2019). Cabe destacar que os princípios fundamentais do tratamento da DRESS incluem: identificação e descontinuação do fármaco causador; identificação e tratamento das comorbidades; medidas de apoio para controlar sintomas, como o prurido;

controle da inflamação com medicamentos tópicos ou sistêmicos e monitorização e tratamento das sequelas a longo prazo (CARDONES AR, 2020).

Os corticosteroides sistêmicos foram aceitos como o tratamento padrão para melhorar os sintomas clínicos da DRESS na fase aguda; no entanto, as evidências para tal são, em grande parte, relatos de casos e séries de casos. Atualmente, não existem ensaios clínicos que apoiem o tratamento da DIHS/DRESS (HAMA N, et al., 2022). Além disso, a DRESS apresenta um impacto substancial na saúde pública, refletido em aspectos psicossociais e financeiros.

A condição é associada a complicações graves e a uma carga significativa para o sistema de saúde devido à necessidade de tratamento intensivo e prolongado, que pode levar a altos custos hospitalares e médicos (SCHWARTZ RA, et al., 2022). Além disso, o impacto psicossocial da DRESS é notável, afetando não apenas a saúde física, mas também o bem-estar psicológico e a qualidade de vida dos pacientes, com evidências sugerindo uma alta prevalência de distúrbios emocionais e sociais em indivíduos afetados (HSU CY, et al., 2021).

Estes fatores sublinham a importância de estratégias eficazes para a gestão e prevenção da síndrome, visando reduzir o impacto financeiro e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (DENG L, et al., 2023). Por fim, conclui-se que a síndrome de DRESS apresenta-se como uma entidade rara, porém, de alta relevância clínica, considerando sua elevada morbimortalidade e repercussão socioemocional. Além da ampla utilização dos medicamentos implicados em sua patogênese, observa-se ainda relação com agentes virais prevalentes em nosso meio. Ademais, a importância dos critérios clínicos em seu diagnóstico, exige o conhecimento da patologia por parte do profissional que realiza o atendimento do paciente, para correta identificação da síndrome, bem como estabelecimento do tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. BOCQUET H, et al. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash) with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS. *Semin Cutan Med Surg*, 1996; 15(1): 250-257.
2. CALLE AM, et al. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*, 2023; 16(3): 100673.
3. CARDONES AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*, 2020; 38(6): 702-711.
4. CHAPMAN S, et al. Apremilast-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports*, 2020; 6(4): 302-304.
5. CHHITI S, et al. DRESS syndrome with carbamazepine and Epstein–Barr virus reactivation. *Our Dermatol Online*, 2023; 14(1): 92-94.
6. DENG L, et al. Financial Burden and Health Care Utilization of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Comprehensive Review. *Journal of Health Economics*, 2023; 85(1): 102578.
7. HAMA N, et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS) / Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022; 10(5): 1155-1167.
8. HSU CY, et al. Psychological Impact and Quality of Life in Patients with DRESS Syndrome: A Longitudinal Study. *Journal of Psychosomatic Research*, 2021; 144(10): 110415.
9. KARDAUN SH, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist. *Br J Dermatol*, 2007; 156(12): 609–11.
10. MIYAGAWA F, ASADA H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci*, 2021; 22(4): 2147.
11. MIYAGAWA F, et al. Correlation between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm. Venereol*, 2020; 100(6): 5724.
12. PHILLIPS EJ, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2019; 143(1): 66 – 73.
13. PINTO LS, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms associada ao Alopurinol: um relato de caso. *Acervo Saúde*, 2020; 12(10): 4702.

14. RAMIREZ GA, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms*, 2023, 11(2): 346.
15. RODRÍGUEZ M, et al. DRESS syndrome secondary to carbamazepine. *Rev Esp Enferm Dig*, 2023; 115(2): 96-97.
16. SAPER VE, et al. Severe delayed hypersensitivity reactions to IL-1 and IL-6 inhibitors link to common HLA-DRB1*15 alleles. *Ann Rheum Dis*, 2022; 81(3): 406-415.
17. SCHUNKERT EM, DIVITO SJ. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. *Curr Dermatol Rep*, 2021; 10(4): 192-204.
18. SCHWARTZ RA, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: An Update on Clinical Management and Economic Impact. *Journal of Clinical Dermatology*, 2022; 35(4): 455-467.
19. SHARMA A, et al. Carbamazepine-associated Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome. *J Pediatr Neurosci*, 2021; 16(1): 55-57.
20. SHIOHARA T, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*, 2007; 156(5): 1083–1084.
21. VRINCEANU D, et al. Severe DRESS syndrome after carbamazepine intake in a case with multiple addictions: A case report. *Exp Ther Med*, 2020; 20(3): 2377-2380.