

Aspectos clínicos e laboratoriais da Síndrome de Dress associado a carbamazepina: uma revisão sistemática

Clinical and laboratory aspects of carbamazepine-associated Dress Syndrome: a systematic review

DOI:10.34119/bjhrv5n5-047

Recebimento dos originais: 29/07/2022

Aceitação para publicação: 31/08/2022

David Henrique Vieira Vilaça

Médico Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: davidhvv@hotmail.com

Marília Millena Remígio da Costa

Médica Residente de Pediatria

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: mariliamillena@gmail.com

Danilo Maurício de Araújo

Médico Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: danilomauriciomed@gmail.com

Edécio Bona Neto

Médico Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: edecio_bona@hotmail.com

Mayara da Silva Honorato

Médica Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: mayshonorato@gmail.com

Thalita Ferreira Torres

Médica Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: thalitaferreiratorres@gmail.com

Maria de Lourdes Gusmão Dias

Médica Endocrinologista Perceptora da Residência

Instituição: Hospital Geral do Estado

Endereço: Av. Siqueira Campos, 2095, Trapiche da Barra, Maceió - AL, CEP: 57010-001

E-mail: malugd27@gmail.com

RESUMO

Introdução: A literatura evidencia que a síndrome de reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma reação de hipersensibilidade grave de etiologia multifatorial causada principalmente por um número limitado de drogas eliciadoras em pacientes com predisposição genética. Método: Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Foram incluídos todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, publicados nos últimos 05 anos, em português, inglês, artigos que disponibilizem seu texto completo, artigos com versão online, produções que estivessem publicadas entre os anos de 2017 a 2022, artigos sobre aspectos clínicos e laboratoriais da síndrome de DRESS associada carbamazepina. Resultados e Discussão: Foram avaliados qualitativamente 3 estudos pois tinham os seus resultados pertinentes com os objetivos do estudo sendo descritos o nome do primeiro autor, título do artigo, periódico, desenho do estudo, ano de publicação, local do estudo, faixa etária, manifestações clínicas e achados laboratoriais e pontuação de acordo com STROBE. Conclusão: Com essa pesquisa buscou-se mostrar que apesar dos dados incipientes e limitados a síndrome DRESS é uma doença complexa composta por interações complicadas entre drogas, vírus e respostas imunes e que precisa de mais dados que evidencie alternativas para diagnóstico e tratamento precoce.

Palavras-chave: carbamazepina, Dress, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: The literature shows that drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a severe hypersensitivity reaction of multifactorial etiology caused mainly by a limited number of eliciting drugs in patients with genetic predisposition. Method: This is a systematic literature review. All works found in the databases, carried out in human beings, published in the last 05 years, in Portuguese, English, articles that make their full text available, articles with online version, productions that were published between the years 2017 to 2022 were included. , articles on clinical and laboratory aspects of DRESS syndrome associated with carbamazepine. Results and Discussion: 3 studies were qualitatively evaluated because their results were relevant to the objectives of the study, being described the name of the first author, article title, journal, study design, year of publication, study location, age group, manifestations clinical and laboratory findings and STROBE score. Conclusion: With this research, we sought to show that despite the incipient and limited data, DRESS syndrome is a complex disease composed of complicated interactions between drugs, viruses and immune responses and that it needs more data to show alternatives for early diagnosis and treatment.

Keywords: carbamazepine, Dress, diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma reação adversa cutânea, sendo de hipersensibilidade tipo IV grave induzida por drogas,

é desencadeada após algumas semanas do período de latência. Os dados epidemiológicos demonstram que a incidência ainda não é clara, com um risco populacional geral estimado entre 1 em 1.000 e 1 em 10.000 exposições a drogas (PICARD et al, 2015).

A etiologia da doença ainda não é totalmente compreendida, sabe-se que pode ser multifatorial, envolvendo mecanismos imunológicos, particularmente vias de desintoxicação de drogas como os anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbitona e carbamazepina) e medicamentos à base de sulfa (sulfonamidas, sulfassalazina e dapsona) e a infecção concomitante pelo vírus do herpes humano 6 (HHV-6) (CHEN et al, 2015).

O diagnóstico é realizado através de diretrizes que foram desenvolvidas por um grupo de trabalho japonês em 2007. As diretrizes exigem o seguinte: Desenvolvimento de erupção maculopapular após 3 semanas do início do medicamento agressor; Sintomas clínicos prolongados 2 semanas após a descontinuação do medicamento agressor, Febre acima de 38°C; Envolvimento hepático (incluindo ALT > 100 U/L), Leucocitose acima de $11 \times 10^9/L$ ou linfocitose atípica ou contagem de eosinófilos $>1,5 \times 10^9/L$; Linfadenopatia e Reativação de HHV-6 (CHO, 2017).

O tratamento consiste na retirada da droga desencadeante, cuidados de suporte, uso de corticosteroides sistêmicos como a prednisolona na dose inicial de 0,5-1,0 mg/kg/dia com redução gradual ao longo de 2-3 meses, promovendo decremento lento da dose por um período mais longo pode reduzir a probabilidade de surtos da doença e reduzir o desenvolvimento de sequelas autoimunes a longo prazo (MIZUKAWA et al, 2019).

Portanto, devido a imprevisibilidade, a gravidade potencial e a falta de consenso no protocolo de manejo da Síndrome de DRESS o tornam uma entidade importante na prática clínica, torna-se válido buscar dados atualizados para realizar diagnóstico precoce e tratamento eficaz reduzindo a morbimortalidade da doença. Com isso, o objetivo desse estudo foi identificar na literatura os aspectos clínicos e laboratoriais da síndrome DRESS associado a carbamazepina.

2 MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura e, por isso, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa. A busca foi realizada nas fontes de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por meio da combinação de descritores: “carbamazepina” AND “DRESS”. Essa revisão sistemática seguiu

as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, realizados em seres humanos, publicados nos últimos 05 anos, em português, inglês e espanhol, pacientes portadores de Síndrome DRESS devido uso de carbamazepina e que respondiam os objetivos propostos. Foram excluídos revisões, editoriais, cartas e trabalhos que não tinham os resultados claros sobre o uso de carbamazepina e população pediátrica.

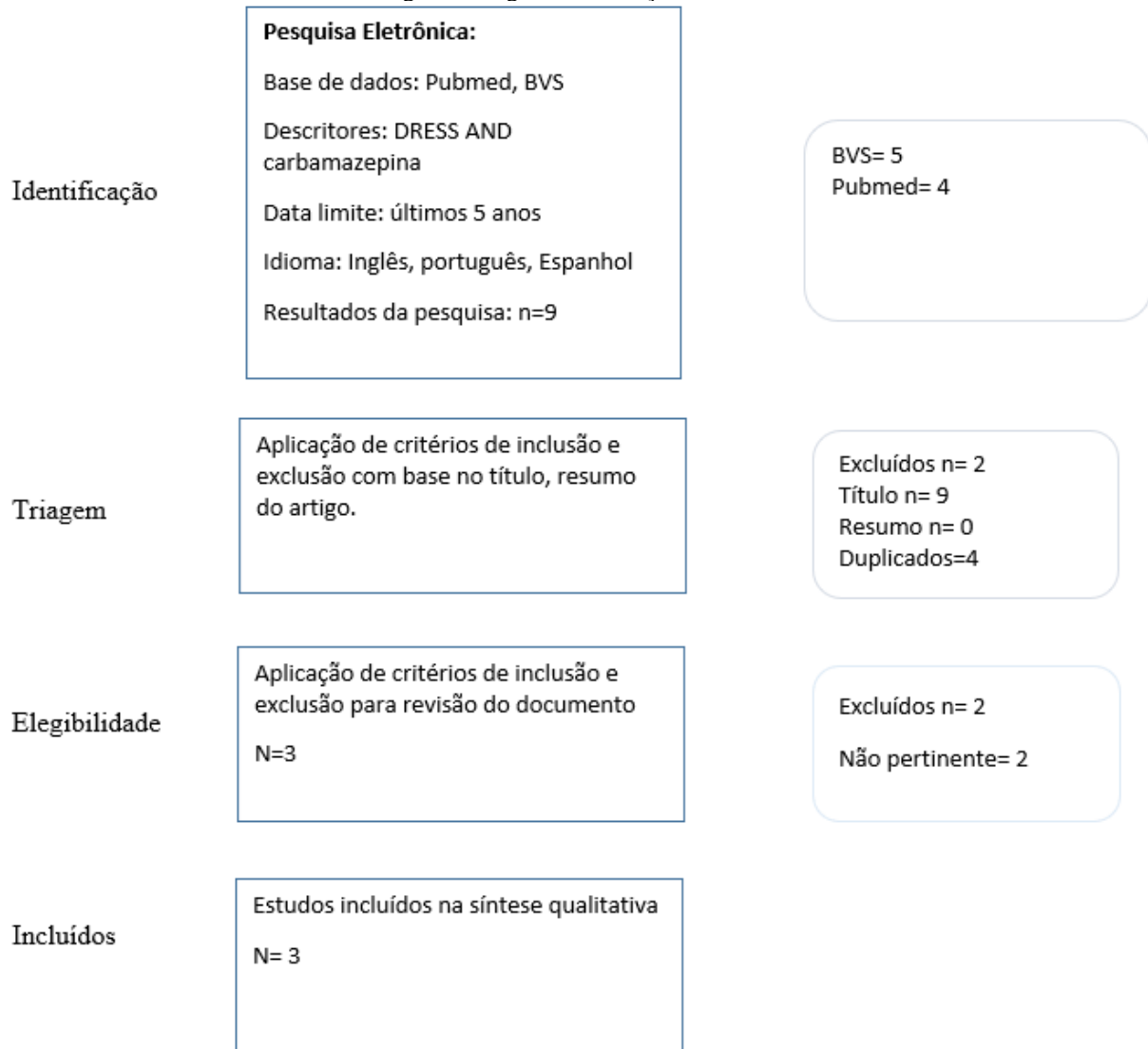
2.3 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois pesquisadores independentes fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado identificando, separadamente, artigos que preenchessem corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Após essa etapa, cada pesquisador leu integralmente os artigos que respeitaram os critérios expostos e selecionaram apenas os compatíveis com os critérios da revisão sistemática. Em casos de dúvida, um terceiro pesquisador teria sido consultado, porém, não houve, neste estudo, discordância entre os dois primeiros pesquisadores.

2.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois pesquisadores foram responsáveis pela coleta de dados. Seguem características extraídas dos estudos: título, autores, ano de publicação, revista científica de publicação, forma de publicação, palavras-chave, origem geográfica, desenho de estudo, tamanho da amostra, métodos, período de realização da pesquisa, outros resultados da pesquisa e conclusões. Além disso, foram registrados os dados sobre os participantes de cada trabalho: uso de carbamazepina e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

Fig.1. Fluxograma de seleção do estudo



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram avaliados qualitativamente três estudos pois tinham os seus resultados pertinentes com os objetivos do estudo sendo descritos nome do primeiro autor, título, periódico, desenho do estudo, data de publicação, local do estudo, faixa etária, manifestações clínicas e achados laboratoriais. de acordo com a pontuação STROBE⁶ (Tabela-1).

Tabela.1. Variáveis analisadas qualitativamente dos estudos selecionados.

Autor Year	Title	local	Periodica l	Age in years	Study Type	Result Main
Sharma et al, 2021	Carbamazepine-associated Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome	India	2015-2020	13 anos	Relato de Caso e revisão da literatura	25° dia de tratamento carbamazepina, desenvolveu exantema maculopapular linfadenopatia dolorosa da região axilar e cervical com hepatomegalia. Suas investigações revelaram eosinofilia e aumento AST e ALT 4x valor normal.
Greenish et al, 2022	Eosinophilic infiltration of oesophagus following carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an under-reported sequel?	Europa	2022	25 anos	Relato de Caso e revisão literatura	Um paciente com apresentou eosinofilia e sintomas sistêmicos, disfagia dolorosa
Quintás C.M; Lago E.A; Fernandez,F.	Aplastic anaemia following carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome	Espanha	2019	67 anos	Relato de Caso e revisão literatura	Relato de um caso que após uso de carbamazepina desenvolveu anemia aplástica, linfadenopatia, febre, edema facial, edema periorbitário.

O estudo de Sharma et al 2021, relata que um menino de 13 anos se apresentou no ambulatório de neurologia com sintomas sugestivos de convulsões motoras parciais do lado direito com generalização secundária devido a displasia cortical focal frontal esquerda. Iniciou carbamazepina 100mg uma vez ao dia, e sua dose foi aumentada em incrementos de 100mg a cada quatro dias. Suas convulsões foram controladas com 800mg de carbamazepina, e ele continuou com o tratamento. No 25° dia de tratamento, desenvolveu exantema maculopapular em todo o corpo, particularmente grave na face, pescoço, tronco e pernas, estava febril com uma temperatura de 38°C. Seu exame revelou linfadenopatia dolorosa da região axilar e cervical com hepatomegalia. O restante do exame sistêmico foi normal. Suas investigações revelaram hemoglobina de 12,3 g/dL, contagem total de leucócitos de 16.300 µL, contagem

diferencial de leucócitos – polimorfos: 54%, linfócitos: 28%, eosinófilos: 16%, monócitos: 2% e alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase foram mais de quatro vezes o limite superior do normal. Suas culturas de sangue e urina eram estéreis. A radiografia de tórax foi normal. Os testes para hepatite A, B e C foram negativos. A sorologia para HIV foi não reativa.

Em contrapartida o estudo de Allan et al 2004, corrobora com dados de Sharma et al 2021, relatando que os medicamentos mais comumente implicados na síndrome de DRESS são os anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, fenobarbitona e carbamazepina) e medicamentos à base de sulfas (sulfonamidas, sulfassalazina e dapsona). Todavia, todas as reações de hipersensibilidade relacionada síndrome de DRESS apresentam-se com erupção cutânea, edema e eosinofilia, mas a marca registrada da reação é o envolvimento inflamatório sistêmico do fígado, coração, rins e outros sistemas orgânicos. É uma entidade que existe poucas evidências para os critérios diagnósticos definidos, mas com uma mortalidade geral de aproximadamente 10%.

O estudo de Greenish et al 2022, relata um paciente com reação medicamentosa induzida por carbamazepina com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que desenvolveu disfagia dolorosa no período de seguimento. Complicações gastrointestinais, incluindo esofágicas, raramente são relatadas após DRESS, e desejamos destacar esse fenômeno possivelmente subnotificado.

O estudo de Descamps 2013 corrobora com estudo Greenish et al 2022, relata que a disfagia relacionada com DRESS pode ser uma reminiscência da infecção primária, Herpes vírus 7, Epstein Baar, citomegalovírus, os autores falam que a disfagia pode ocorrer antes mesmo do aparecimento da lesões cutâneas no DRESS após uso de carbamazepina, sendo uma manifestação bem subnotificada, pois confunde-se com manifestações como quelite, lesões da mucosa oral, faringite eritematosa

O estudo de Quintás C.M; Lago E.A;Fernandez,F. 2019, relata que um idoso de 67 anos hipertenso, diabético, desenvolveu anemia aplástica após 11 semanas de uso de carbamazepina, além de eosinofilia, linfadenopatia, febre, exantema maculopapular generalizado pruriginoso, edema facial e periorbitário, hepatite colestática, teste imunológicos hepatite A,B,C, Epstein-Baar, citomegalovírus. Herpes vírus 6 e 7, HIV negativos, realizou tratamento com corticoide sistêmico e cessou o uso de carbamazepina havendo melhora após 6 semanas do quadro clínico inicial.

Todavia, o estudo de Kordasti et al 2016 corrobora com estudo Quintás C.M; Lago E.A;Fernandez,F. 2019, relatando que pacientes com síndrome DRESS, as células T reguladoras

são inicialmente aumentados em número na circulação e pele, perdendo sua função supressora após resolução clínica. Contudo, um provável defeito de células T reguladoras seria responsável pelo aparecimento de doenças autoimunes, assim como anemia aplástica, outro fato é que pacientes com aumento número células T CD8+ predispõe hepatite e anemia aplástica.

4 CONCLUSÃO

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 estudos clínicos para recomendar diretrizes específicas de diagnóstico precoce e manejo adequado.

REFERÊNCIAS

- ALLAM, Jean-Pierre et al. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. **European Journal of Dermatology**, v. 14, n. 5, p. 339-342, 2004.
- CHEN YC, CHIANG HH, CHO YT, CHANG CY, CHEN KL, YANG CW, LEE YH, CHU CY Reativações do vírus do herpes humano e perfis dinâmicos de citocinas em pacientes com reações cutâneas adversas a medicamentos – Um estudo comparativo prospectivo. **Alergia**. 70 :568-575. doi: 10.1111/todos.12602, 2015
- CHO YT, YANG CW, CHU CY. Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): uma interação entre drogas, vírus e sistema imunológico. **Int J Mol Sci.** ; 18 :1243, 2017
- DESCAMPS, Vincent. Dysphagia, a major early manifestation in DRESS syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 69, n. 6, p. 1057-1058, 2013.
- FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, Francisco J.; AMENEIROS-LAGO, Eugenia; MACEIRA-QUINTÁS, Carmen. Aplastic anaemia following carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. **Internal Medicine Journal**, v. 11, n. 49, p. 1456-1458, 2019.
- GREENISH, Huw WS et al. Eosinophilic infiltration of oesophagus following carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an under-reported sequel?. **Clinical and Experimental Dermatology**.
- KORDASTI, Shahram et al. Deep phenotyping of Tregs identifies an immune signature for idiopathic aplastic anemia and predicts response to treatment. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 128, n. 9, p. 1193-1205, 2016.
- PICARD, D. et al. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 4, p. 801-804, 2015.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000100.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 2014;12(12):1495-9.
- MIZUKAWA, Yoshiko et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 3, p. 670-678. e2, 2019.
- SHARMA, Ankush et al. Carbamazepine-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. **Journal of Pediatric Neurosciences**, v. 16, n. 1, p. 55, 2021.