

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –  
UNIPTAN**

**CURSO DE MEDICINA**

Miguel Henrique Dos Reis  
Pedro Augusto Bergo  
Vander José das Neves  
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

**SÍNDROME DE DIHS/DRESS: A INFLUÊNCIA DOS  
ANTICONVULSIVANTES NA IMUNOPATOGÊNESE NA  
POPULAÇÃO PEDIÁTRICA**

**SÃO JOÃO DEL REI, MAIO DE 2025**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos, em primeiro lugar, a Deus, por ter nos sustentado em cada etapa dessa caminhada, dando-nos força nos momentos difíceis e serenidade nos momentos de dúvida.

Aos nossos pais, nosso amor e gratidão eternos. Obrigado pelo apoio incondicional, pelos conselhos, pela paciência e por acreditarem em nós mesmo quando nós mesmos duvidamos. Este trabalho também é de vocês.

Aos professores, que foram muito mais do que transmissores de conhecimento: foram inspiração, referência e suporte. Cada aula, cada orientação e cada palavra fizeram diferença na nossa formação.

Ao UNIPTAN, pela estrutura, pelas oportunidades e por nos proporcionar um ambiente de aprendizado, crescimento e desafios que contribuíram para a nossa evolução pessoal e profissional.

A todos que fizeram parte dessa trajetória, o nosso muito obrigado.

Miguel Henrique Dos Reis  
Pedro Augusto Bergo  
Vander José das Neves  
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

**SÍNDROME DE DIHS/DRESS: A INFLUÊNCIA DOS ANTICONVULSIVANTES NA  
IMUNOPATOGÊNESE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para  
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina  
do Centro Universitário Presidente Tancredo de  
Almeida Neves, UNIPTAN.

Colaborador: Vander José das Neves; Larissa  
Mirelle de Oliveira Pereira

Miguel Henrique Dos Reis  
Pedro Augusto Bergo  
Vander José das Neves  
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

**SÍNDROME DE DIHS/DRESS: A INFLUÊNCIA DOS ANTICONVULSIVANTES NA  
IMUNOPATOGÊNESE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para  
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina  
do Centro Universitário Presidente Tancredo de  
Almeida Neves, UNIPTAN.

Colaborador: Vander José das Neves; Larissa  
Mirelle de Oliveira Pereira

São João del Rei, 10 de maio de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador - Titulação (UNIPTAN)

---

Membro da banca - Titulação (Instituição)

---

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora (UNIPTAN)

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de DRESS/DIHS é uma reação de hipersensibilidade medicamentosa rara, grave e potencialmente fatal, com maior incidência em adultos, mas de alta morbidade em crianças expostas a anticonvulsivantes. Sua patogênese envolve predisposição genética, metabolismo hepático imaturo e reativação viral, especialmente por herpesvírus. **OBJETIVO:** Este estudo visa analisar a influência dos anticonvulsivantes na imunopatogênese da Síndrome de DRESS/DIHS em crianças, com ênfase nos fatores imunológicos, genéticos e clínicos envolvidos. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com abordagem teórico-descritiva e explicativa, baseada na análise de 31 artigos publicados entre 2020 e 2025, identificados por meio de estratégias de busca estruturadas nas bases PubMed, BVS, EBSCO e projeto RegiSCAR. Foram utilizados descritores em português e inglês, com operadores booleanos, focando na população pediátrica. **RESULTADOS:** A maioria dos estudos foi qualitativa, abordando mecanismos imunológicos mediados por células T, reativação de HHV-6 e predisposição genética associada a alelos HLA. Identificou-se correlação entre uso de anticonvulsivantes aromáticos, como carbamazepina e fenitoína, e maior risco de DRESS, além de evolução para doenças autoimunes como diabetes tipo 1 e tireoidite. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A correlação entre anticonvulsivantes e DRESS em crianças está bem documentada e envolve múltiplos mecanismos imunopatológicos. O reconhecimento precoce, o uso de testes genéticos e a substituição medicamentosa segura são medidas-chave para reduzir a morbimortalidade. O estudo reforça a importância da farmacovigilância pediátrica e da adoção de estratégias preventivas personalizadas.

**Palavras-chave:** DRESS. Anticonvulsivantes. Imunopatogênese. Pediatria. Reativação viral.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** DRESS/DIHS syndrome is a rare, severe, and potentially fatal hypersensitivity reaction, more frequent in adults but with high morbidity in children exposed to anticonvulsants. Its pathogenesis involves genetic predisposition, immature hepatic metabolism, and viral reactivation, especially human herpesvirus 6 (HHV-6). **OBJECTIVE:** This study aims to analyze the influence of anticonvulsants on the immunopathogenesis of DRESS/DIHS syndrome in pediatric patients, focusing on immunological, genetic, and clinical factors. **METHODOLOGY:** This is a narrative literature review, with a theoretical-descriptive and explanatory approach, based on 31 articles published between 2020 and 2025. Sources included PubMed, BVS, EBSCO, and the RegiSCAR project. Boolean operators and structured descriptors in English and Portuguese were used to refine searches, focusing on pediatric populations. **RESULTS:** Most studies were qualitative, addressing T-cell-mediated mechanisms, HHV-6 reactivation, and HLA-related genetic susceptibility. A strong correlation was found between aromatic anticonvulsants (e.g., carbamazepine, phenytoin) and the onset of DRESS, as well as progression to autoimmune conditions like type 1 diabetes and thyroiditis. **CONCLUSIONS:** The correlation between anticonvulsants and pediatric DRESS is well established and involves multiple immunopathogenic pathways. Early recognition, genetic screening, and safe drug substitution are key to reducing morbidity and mortality. This study emphasizes the need for active pediatric pharmacovigilance and the implementation of personalized prevention strategies.

**Keywords:** DRESS. Anticonvulsants. Immunopathogenesis. Pediatrics. Viral reactivation.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>12</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>4 DISCUSSÕES .....</b>	<b>25</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## SÍNDROME DE DIHS/DRESS: A INFLUÊNCIA DOS ANTICONVULSIVANTES NA IMUNOPATOGÊNESE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Autor 01: Bergo, PA \*  
Autor 02: Reis, MH †  
Vander José das Neves ‡  
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira §

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de DRESS/DIHS é uma reação de hipersensibilidade medicamentosa rara, grave e potencialmente fatal, com maior incidência em adultos, mas de alta morbidade em crianças expostas a anticonvulsivantes. Sua patogênese envolve predisposição genética, metabolismo hepático imaturo e reativação viral, especialmente por herpesvírus. **OBJETIVO:** Este estudo visa analisar a influência dos anticonvulsivantes na imunopatogênese da Síndrome de DRESS/DIHS em crianças, com ênfase nos fatores imunológicos, genéticos e clínicos envolvidos. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, com abordagem teórico-descritiva e explicativa, baseada na análise de 31 artigos publicados entre 2020 e 2025, identificados por meio de estratégias de busca estruturadas nas bases PubMed, BVS, EBSCO e projeto RegiSCAR. Foram utilizados descritores em português e inglês, com operadores booleanos, focando na população pediátrica. **RESULTADOS:** A maioria dos estudos foi qualitativa, abordando mecanismos imunológicos mediados por células T, reativação de HHV-6 e predisposição genética associada a alelos HLA. Identificou-se correlação entre uso de anticonvulsivantes aromáticos, como carbamazepina e fenitoína, e maior risco de DRESS, além de evolução para doenças autoimunes como diabetes tipo 1 e tireoidite. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A correlação entre anticonvulsivantes e DRESS em crianças está bem documentada e envolve múltiplos mecanismos imunopatológicos. O reconhecimento precoce, o uso de testes genéticos e a substituição medicamentosa segura são medidas-chave para reduzir a morbimortalidade. O estudo reforça a importância da farmacovigilância pediátrica e da adoção de estratégias preventivas personalizadas.

**Palavras-chave:** DRESS. Anticonvulsivantes. Imunopatogênese. Pediatria. Reativação viral.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** DRESS/DIHS syndrome is a rare, severe, and potentially fatal hypersensitivity reaction, more frequent in adults but with high morbidity in children exposed to anticonvulsants. Its pathogenesis involves genetic predisposition, immature hepatic metabolism, and viral reactivation, especially human herpesvirus 6 (HHV-6). **OBJECTIVE:** This study aims to analyze the influence of anticonvulsants on the immunopathogenesis of DRESS/DIHS syndrome in pediatric patients, focusing on immunological, genetic, and clinical factors. **METHODOLOGY:** This is a narrative literature review, with a theoretical-descriptive and explanatory approach, based on 31 articles published between 2020 and 2025. Sources included PubMed, BVS, EBSCO, and the RegiSCAR project. Boolean operators and structured descriptors in English and Portuguese were used to refine searches, focusing on pediatric populations. **RESULTS:** Most studies were qualitative, addressing T-cell-mediated mechanisms, HHV-6 reactivation, and HLA-related genetic susceptibility. A strong correlation was found between aromatic anticonvulsants (e.g., carbamazepine, phenytoin) and the onset of DRESS, as well as progression to autoimmune conditions like type 1 diabetes and thyroiditis. **CONCLUSIONS:** The correlation between anticonvulsants and pediatric DRESS is well established and involves multiple immunopathogenic pathways.

---

\* Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: pedro.augusto.bergo@gmail.com

† Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: miguelhenriquedosreis@gmail.com

‡ Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

§ Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

Early recognition, genetic screening, and safe drug substitution are key to reducing morbidity and mortality. This study emphasizes the need for active pediatric pharmacovigilance and the implementation of personalized prevention strategies.

**Keywords:** DRESS. Anticonvulsants. Immunopathogenesis. Pediatrics. Viral reactivation.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS/DIHS) representa uma reação adversa medicamentosa rara, grave e potencialmente letal. Caracterizada por febre, exantema, linfadenopatia e envolvimento multissistêmico, a síndrome pode culminar em sequelas autoimunes e disfunções orgânicas duradouras [1]. Embora descrita majoritariamente em adultos, casos pediátricos vêm sendo progressivamente reconhecidos, especialmente no contexto do uso de anticonvulsivantes — medicamentos amplamente prescritos na infância para o manejo de epilepsias e distúrbios neurológicos [2]. A relevância do tema se justifica não apenas pela gravidade clínica da síndrome, mas também pela lacuna existente na literatura quanto aos mecanismos imunopatológicos específicos em crianças, grupo especialmente vulnerável devido à imaturidade imunológica e ao metabolismo hepático ainda em desenvolvimento.

A problemática central que norteia este estudo reside na escassez de dados consolidados sobre a correlação entre o uso de anticonvulsivantes na infância e o desenvolvimento da síndrome de DRESS/DIHS. Diante disso, o presente trabalho busca responder à seguinte pergunta: qual a correlação entre o uso de anticonvulsivantes em crianças e o desenvolvimento da Síndrome de DRESS/DIHS?

Essa investigação revela-se essencial, tendo em vista a alta prevalência de epilepsia pediátrica — com incidência estimada entre 0,5% e 1% — e o conseqüente uso disseminado de antiepilépticos, especialmente os do tipo aromático, como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, frequentemente implicados na etiologia da síndrome [3].

Partindo dessa indagação, formulou-se como hipótese que os anticonvulsivantes, especialmente os aromáticos, atuam como desencadeantes diretos da DRESS em virtude da geração de metabólitos reativos e da interação com fatores genéticos, como alelos do sistema HLA. Somado a isso, a reativação de herpesvírus latentes — sobretudo o HHV-6 — potencializaria a resposta inflamatória, agravando o curso clínico e contribuindo para a perpetuação de manifestações autoimunes. Supõe-se, ainda, que mecanismos epigenéticos e imunorregulatórios desempenhem papel fundamental na transição da fase aguda para estados de autoimunidade persistente.

Com base nesses pressupostos, o objetivo geral desta pesquisa é analisar a influência dos anticonvulsivantes na imunopatogênese da Síndrome de DRESS/DIHS em crianças. Como objetivos específicos, propõe-se: (1) investigar o perfil epidemiológico da síndrome na população pediátrica exposta a anticonvulsivantes; (2) examinar o papel da reativação viral na fisiopatologia da DRESS; (3) descrever os mecanismos imunológicos e genéticos envolvidos na síndrome; e (4) analisar a progressão clínica dos casos pediátricos.

A relevância deste trabalho encontra respaldo na necessidade de maior conscientização sobre os riscos associados ao uso de anticonvulsivantes em crianças, particularmente no que tange à vigilância clínica, à triagem genética prévia e ao manejo precoce da síndrome. Além disso, ao compilar e discutir as evidências mais recentes, esta pesquisa contribui para o avanço da farmacovigilância pediátrica e para o delineamento de estratégias preventivas mais eficazes no contexto da prática médica e hospitalar.

Metodologicamente, trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de natureza teórico-descritiva e abordagem explicativa. A coleta de dados foi conduzida por meio de buscas nas bases PubMed, BVS e EBSCO, além da inclusão do projeto RegiSCAR, referência internacional em escore diagnóstico para DRESS. O recorte temporal compreendeu publicações entre 2020 e 2025, com a inclusão de dois estudos anteriores de elevada relevância científica. Utilizou-se uma estratégia de busca estruturada com operadores booleanos (AND, OR, NOT) e descritores em português e inglês, organizados em dois grupos principais: termos centrais (“síndrome de DRESS”, “anticonvulsivantes”, “crianças”) e termos associados (“imunopatogênese”, “reativação viral”, “progressão clínica”). Os dados obtidos foram sistematizados em planilhas do Microsoft Excel para posterior análise crítica.

O presente trabalho está estruturado em quatro capítulos. O Capítulo 1 aborda a relação entre o uso de anticonvulsivantes na população pediátrica e a ocorrência da síndrome de DRESS/DIHS, com destaque para os fármacos mais implicados e suas repercussões clínicas. O Capítulo 2 explora a associação entre anticonvulsivantes e reativação viral, analisando os efeitos da replicação de herpesvírus no agravamento da síndrome. O Capítulo 3 discute os principais mecanismos imunopatogênicos envolvidos, incluindo a ativação de células T, predisposição genética e alterações epigenéticas. Por fim, o Capítulo 4 trata da progressão clínica da síndrome em crianças, descrevendo os padrões evolutivos, manifestações orgânicas, sequelas autoimunes e possibilidades terapêuticas.

Ao reunir e discutir de forma crítica os achados mais recentes sobre a DRESS pediátrica associada ao uso de anticonvulsivantes, esta pesquisa contribui para preencher uma lacuna relevante na literatura médica, reforçando a importância do reconhecimento precoce e da individualização terapêutica na condução desses casos.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta pesquisa foi conduzida como uma revisão narrativa da literatura, com o propósito de analisar a influência dos anticonvulsivantes na imunopatogênese da Síndrome de DRESS/DIHS em crianças. A escolha desse método justificou-se pela carência de referencial teórico nas bases médicas sobre o tema, tornando a revisão narrativa da literatura uma estratégia apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" no que se refere à síndrome de DRESS/DIHS, sob ponto de vista teórico e contextual.

Desse modo, buscou-se fornecer uma visão abrangente sobre os anticonvulsivantes e sua relação com a Síndrome de DRESS/DIHS, visando responder à seguinte questão central: Qual a correlação entre o uso de anticonvulsivantes em crianças e o desenvolvimento da Síndrome de DIHS/DRESS?

Para a coleta de dados e informações, três critérios foram considerados. Inicialmente, foi realizada uma análise voltada para se compreender a imunopatogênese da síndrome em crianças, na sequência, buscou-se a correlação desta com a influência dos anticonvulsivantes na reativação viral e, finalmente, primou-se pelo entendimento da progressão clínica dos pacientes. A pesquisa adotou uma abordagem explicativa, buscando identificar os fatores etiológicos associados à síndrome, com ênfase na participação dos antiepiléticos e seu impacto nos mecanismos fisiopatológicos.

Do ponto de vista teórico-descritivo, foram analisadas diversas fontes de dados para aprofundamento do tema, incluindo revisões narrativas, integrativa e sistemáticas, além de estudos primários. A seleção dos artigos incluiu pesquisas em bases eletrônicas e rastreamento manual de referências citadas nos estudos selecionados. As bases de dados utilizadas foram a *Elton Bryson Stephen Company* (EBSCO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Também foi incluído "The RegiSCAR project", que contém o escore diagnóstico mais utilizado para a síndrome de DRESS, que foi embasado por diversos artigos.

O recorte temporal das publicações analisadas compreendeu o período entre 2020 e 2025. A pesquisa foi realizada utilizando palavras-chave organizadas em dois grupos: um contendo os termos principais e outro com termos associados, conforme apresentado no Quadro 1. Os descritores foram combinados e aplicados nas buscas em português e inglês.

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

<b>Grupo 1: Termos associados</b>	<b>Grupo 2: Termos associados</b>
Síndrome de DRESS	Imunopatogênese
Síndrome de hipersensibilidade a drogas (DIHS)	Progressão clínica
Anticonvulsivantes	Antiepiléticos
Crianças	Fisiopatologia
Reativação viral	Reação adversa a medicamentos
	Escore diagnóstico

Fonte: próprio autor.

## 2.1 Estratégias de busca

A estratégia de busca foi elaborada com base na aplicação de operadores booleanos, técnica amplamente utilizada para estruturar pesquisas em bases de dados científicas, com o objetivo de refinar e direcionar os resultados obtidos. Segundo Picalho<sup>2</sup>, os operadores de pesquisa consistem em comandos lógicos que permitem a combinação eficiente de palavras-chave, ampliando ou restringindo o escopo da busca de acordo com os critérios definidos.

No presente estudo, foram utilizados os operadores AND, OR e NOT, sempre grafados em letras maiúsculas para garantir seu reconhecimento pelos algoritmos de busca. O operador AND foi empregado para estabelecer interseções entre os termos principais, assegurando que os artigos recuperados abordassem simultaneamente os conceitos centrais da pesquisa. O operador OR foi utilizado para incluir sinônimos e variações terminológicas, ampliando o alcance dos resultados sem comprometer a relevância. Já o operador NOT foi aplicado para excluir estudos que envolvessem populações fora do escopo desta revisão, como adultos e idosos, mantendo o foco exclusivo em crianças.

A combinação dos termos seguiu uma lógica estruturada em dois grupos: os descritores principais (por exemplo, “síndrome de DRESS”, “síndrome de hipersensibilidade a drogas”, “anticonvulsivantes”, “crianças”) e os descritores associados (como “imunopatogênese”, “reativação viral”, “progressão clínica”, “fisiopatologia”, “escore diagnóstico”). Esses termos foram combinados da seguinte forma: ("síndrome de DRESS" OR "síndrome de

hipersensibilidade a drogas" OR "DIHS") AND (crianças OR pediatria) AND (anticonvulsivantes OR antiepilépticos) AND (imunopatogênese OR reativação viral OR progressão clínica OR fisiopatologia OR escore diagnóstico OR projeto RegiSCAR) NOT (adultos OR idosos). As buscas foram conduzidas em português e inglês, utilizando a mesma lógica de combinação.

Além disso, foram utilizados parênteses para garantir a correta hierarquização dos operadores lógicos e aspas para preservar a integridade de expressões compostas. Essa padronização buscou maximizar a sensibilidade e a especificidade das buscas, recuperando estudos relevantes que subsidiassem a análise da correlação entre o uso de anticonvulsivantes e o desenvolvimento da Síndrome de DRESS/DIHS em crianças.

## 2.2 Metodologia

A investigação foi estruturada em três etapas principais:

1. Coleta de títulos e resumos de artigos científicos, livros, dissertações, teses e relatórios pertinentes ao tema;
2. seleção e leitura crítica das referências obtidas;
3. análise final dos textos e extração de trechos relevantes para a composição da revisão narrativa.

A busca inicial foi realizada a partir da aplicação dos descritores mencionados no Quadro 1. Os títulos e resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados e arquivados juntamente com seus respectivos *links* de acesso. Para organização e tabulação dos dados, os artigos selecionados foram registrados em planilhas do *Microsoft Excel*. A busca foi conduzida tanto em língua portuguesa quanto em língua inglesa.

Adicionalmente, embora o escopo da pesquisa tenha se concentrado em publicações a partir de 2020, foram incluídos dois estudos anteriores a esse período (de 2006 e 2011), em razão de sua relevância e alto nível de evidência científica.

### 3 RESULTADOS

Foram identificados 98 estudos relacionados à síndrome DRESS/DIHS e à influência dos anticonvulsivantes na imunopatogênese em pacientes pediátricos. Dentre os resultados obtidos, o Portal EBSCO apresentou a maior concentração de publicações pertinentes, seguido da BVS e da base de dados da PubMed, respectivamente, como mostrado na Tabela 1. As demais bases consultadas não retornaram produções científicas relevantes com os descritores previamente definidos.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

	<b>Fontes da Pesquisa</b>	<b>Número de trabalhos registrados</b>
1	Portal Regional da BVS	30
2	PubMed	11
3	EBSCO	57
	<b>Total</b>	<b>98</b>

Fonte: conforme as bases em abr. 2025.

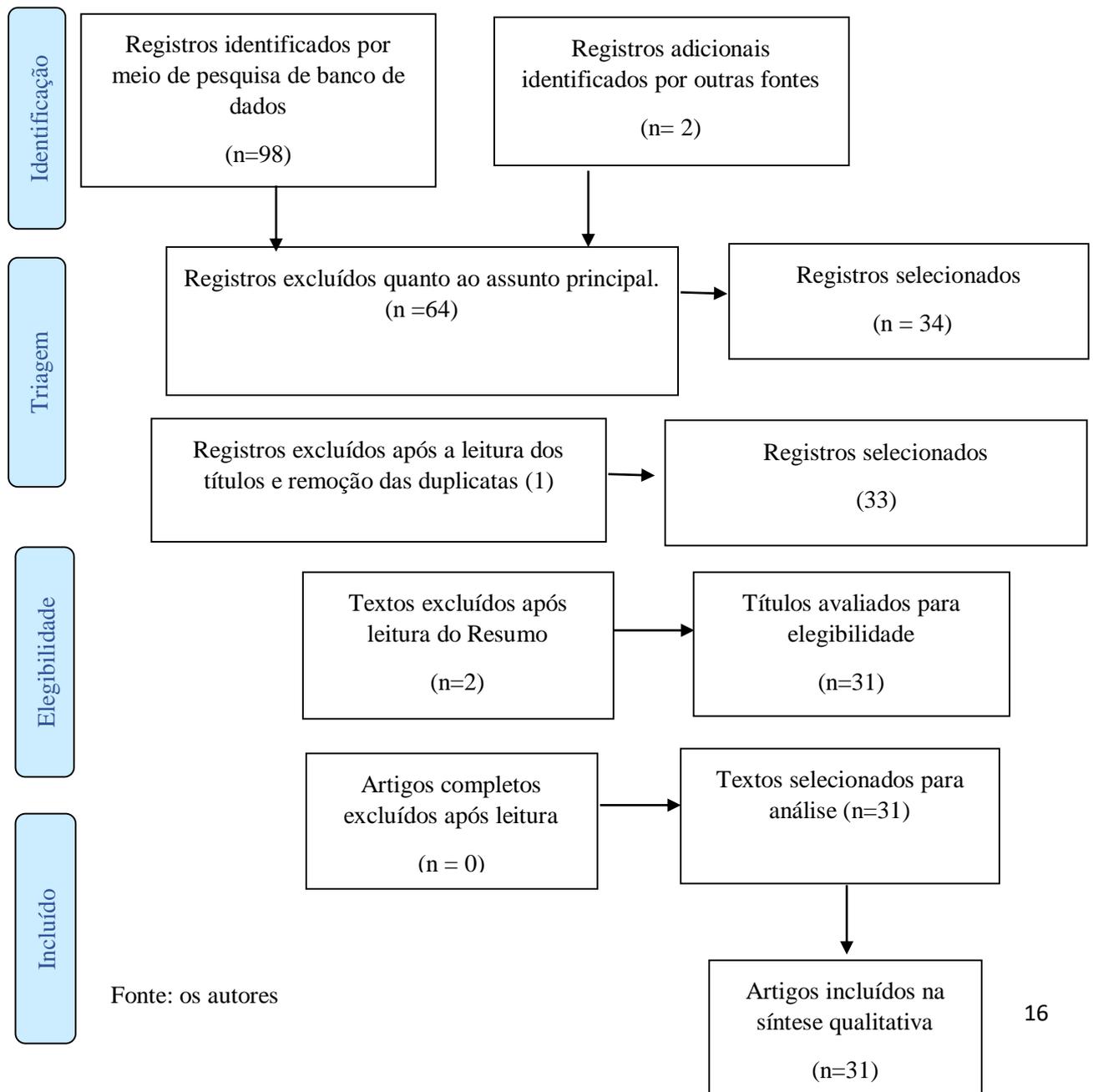
Dos 31 textos selecionados para esta revisão, 29 estavam em língua inglesa e os 2 remanescente em espanhol. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2020 e o mais recente, 2024.

#### 3.1 Seleção de Estudos

Após a seleção inicial dos textos e a leitura dos respectivos resumos, foram excluídos os artigos duplicados, aqueles indisponíveis na íntegra e os que não abordavam especificamente a síndrome DRESS/DIHS associada à influência de anticonvulsivantes na imunopatogênese em crianças, ou que não apresentavam relação com os termos “Imunopatogênese”, “Progressão clínica”, “Antiepiléticos”, “Fisiopatologia”, “Reação adversa a medicamentos” e “Escore diagnóstico”. As referências selecionadas foram analisadas de forma minuciosa com o objetivo de identificar suas principais conclusões. Os estudos incluídos continham dados originais e descreveram de maneira clara o impacto dos anticonvulsivantes na fisiopatologia da síndrome DRESS/DIHS em pacientes pediátricos, considerando ainda a associação com reativação viral, predisposição genética e aplicação de escores diagnósticos.

O fluxograma PRISMA, representado na Figura 1, sintetiza o processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão. Inicialmente, foram identificados 98 trabalhos, dos quais 64 foram excluídos com base na leitura dos títulos por não abordarem a síndrome DIHS/DRESS associada ao uso de anticonvulsivantes na população pediátrica, não se enquadrando, portanto, nos critérios de elegibilidade. Entre os textos restantes, um foi removido por se tratar de duplicata. Além disso, 2 artigos foram considerados irrelevantes após a leitura do resumo. Assim, 31 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, sem que nenhuma delas fosse excluída nesta etapa. Consequentemente, um total de 31 estudos compõem a análise qualitativa desenvolvida neste trabalho.

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.



### 3.2 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 2 e Figura 2. Dos 31 estudos selecionados, 5 foram publicados no ano de 2020, 7 no ano de 2021, 10 publicados no ano de 2022, 5 foram publicados no ano de 2023 e 4 publicados no ano de 2024, como mostrado na Tabela 2.

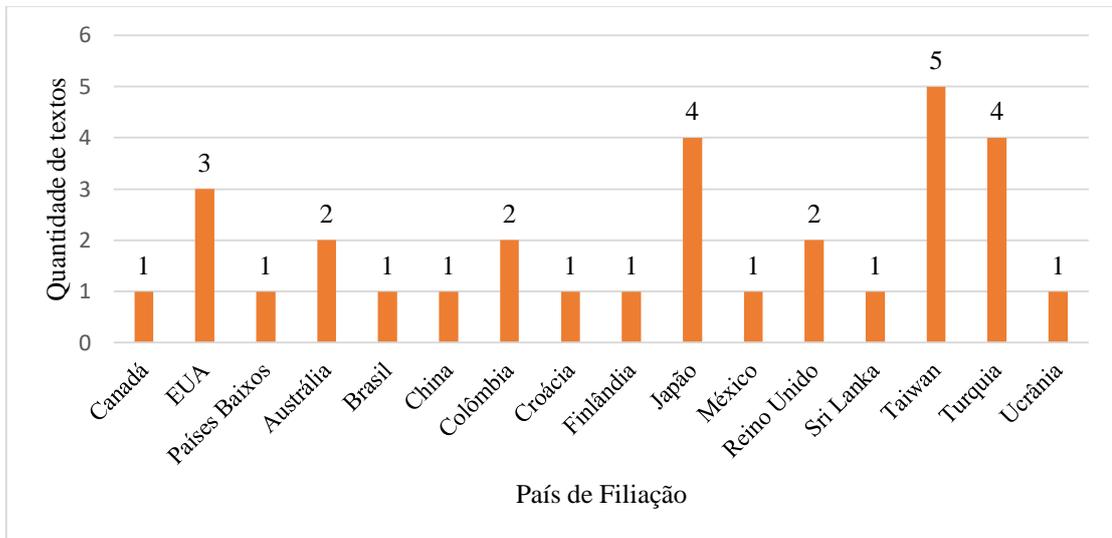
Tabela 2 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=31)

Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
2020	5 (16%)	Vithana S., <i>et al.</i> ; Trivedi A., <i>et al.</i> ; Hollingsworth P., <i>et al.</i> ; Chang CJ., <i>et al.</i> ; Bahçeci S, Can D
2021	7 (23%)	Lin CH., <i>et al.</i> ; Chu MT., <i>et al.</i> ; Ganeshanandan L, Lucas M; Rojas Mejía DV., <i>et al.</i> ; Miyagawa, F. & Asada, G; Miyagawa, F. & Asada, G ; Hsu YSO., <i>et al.</i>
2022	10 (33%)	Ercan N., <i>et al.</i> ; Yakut N., <i>et al.</i> ; Hama N., <i>et al.</i> ; Vrhovski D., <i>et al.</i> ; Perelló MI., <i>et al.</i> ; Copaescu AM., <i>et al.</i> ; Thomson P., <i>et al.</i> ; Anna H., <i>et al.</i> ; de Groot AC; Turan I., <i>et al.</i>
2023	5 (16%)	Zhu H, Ren V; Chu MT., <i>et al.</i> ; Salas M., <i>et al.</i> ; Pavón-Romero GF., <i>et al.</i> ; Gibson A., <i>et al.</i>
2024	4 (12%)	Wang L., <i>et al.</i> ; Makino H., <i>et al.</i> ; Ubukata N., <i>et al.</i> ; Gutiérrez MPT., <i>et al.</i>
2025	0	Sem correspondência.

Fonte: próprio autor.

As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo Austrália, Brasil, Canadá, China, Colômbia, Croácia, Estados Unidos da América, Finlândia, Japão, México, Países Baixos, Reino Unido, Sri Lanka, Taiwan, Turquia e Ucrânia, conforme mostrado na Figura 2.

Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.



Fonte: próprio autor.

Dos 31 artigos incluídos na presente revisão, 27 apresentavam abordagem qualitativa e quatro tinham natureza quantitativa, examinando os efeitos do uso de anticonvulsivantes na imunopatogênese de reações adversas cutâneas, com foco na síndrome DIHS/DRESS em pacientes pediátricos. Esses estudos também abordavam critérios diagnósticos e exames laboratoriais utilizados tanto para exclusão de diagnósticos diferenciais quanto para a investigação da presença ou ausência de reativação viral. Ademais, foram discutidas questões relacionadas à imunogenética, especialmente no que tange à predisposição associada a variantes específicas de antígenos leucocitários humanos (HLA) em resposta a determinados anticonvulsivantes. Entre os 31 artigos analisados, cinco eram relatos de caso. Além disso, identificou-se duas revisões sistemáticas relacionadas à síndrome DIHS/DRESS, um relato de caso com discussão sobre imunogenética e um relato de caso associado a revisão de literatura.

Os demais desenhos metodológicos incluíram: 13 revisões narrativas, duas revisões narrativas acompanhadas de relato de caso, um estudo original multicêntrico com abordagem laboratorial experimental, uma revisão de escopo com análise de dados primários, um estudo de coorte retrospectivo com base em banco populacional, um estudo transversal retrospectivo com análise genética, um estudo transversal descritivo multicêntrico retrospectivo, um estudo observacional retrospectivo e uma revisão de escopo com análise de dados primários. A Tabela 3, mostra esses resultados.

Tabela 3 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão.

<b>Autor, ano e país</b>	<b>n</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Método</b>
Vithana S., <i>et al.</i> ; Sri Lanka	1	Qualitativo	Relato de caso
Trivedi A., <i>et al.</i> ; Reino Unido	1	Qualitativo	Relato de caso
Lin <i>et al.</i> ; Taiwan	1	Qualitativo	Revisão narrativa com relato de caso
Chu MT., <i>et al.</i> ; Taiwan	63 casos e 30 controles	Quantitativo	Estudo original multicêntrico com abordagem laboratorial experimental
Ercan N., <i>et al.</i> ; Turquia	1	Qualitativo	Relato de caso com discussão de imunogenética
Yakut N., <i>et al.</i> ; Turquia	2	Qualitativo	Relato de casos
Ganeshanandan L, Lucas M; Austrália	88*	Quantitativo	Revisão narrativa
Wang L., <i>et al.</i> ; China	1	Qualitativo	Revisão narrativa com relato de caso
Hama N., <i>et al.</i> ; Japão	91*	Quantitativo	Revisão narrativa
Vrhovski D., <i>et al.</i> ; Croácia	1	Qualitativo	Relato de caso
Makino H., <i>et al.</i> ; Japão	8	Qualitativo	Revisão sistemática com análise de casos clínicos
Zhu H, Ren V; Estados Unidos da América	89	Qualitativo	Revisão de escopo com análise de dados primários
Ubukata N., <i>et al.</i> ; Finlândia	1,909,570 indivíduos	Quantitativo	Estudo de coorte retrospectivo baseado em banco populacional
Perelló MI., <i>et al.</i> ; Brasil	74 indivíduos	Qualitativo	Estudo transversal retrospectivo com análise genética
Rojas Mejía DV., <i>et al.</i> ; Colômbia	70 indivíduos	Qualitativo	Estudo transversal descritivo multicêntrico retrospectivo
Hsu YSO., <i>et al.</i> ; Taiwan	247*	Qualitativo	Revisão narrativa
Gibson A., <i>et al.</i> ; Austrália	96*	Qualitativo	Revisão narrativa
Miyagawa F, Asada G.; Japão	63*	Qualitativo	Revisão narrativa
Miyagawa F, Asada G.; Japão	75*	Qualitativo	Revisão narrativa
Turan I., <i>et al.</i> ; Turquia	1	Qualitativo	Relato de caso
de Groot AC; Países Baixos	263	Qualitativo	Revisão de literatura
Bahçeci S, Can D; Turquia	52*	Qualitativo	Revisão narrativa
Gutiérrez MPT., <i>et al.</i> ; Colômbia	22	Qualitativo	Estudo observacional retrospectivo
Pavón-Romero GF., <i>et al.</i> ; México	40*	Qualitativo	Revisão narrativa
Anna, H., <i>et al.</i> ; Ucrânia	32*	Qualitativo	Revisão narrativa
Thomson P., <i>et al.</i> ; Reino Unido	125*	Qualitativo	Revisão narrativa
Copaescu AM., <i>et al.</i> ; Canadá	42*	Qualitativo	Revisão narrativa
Salas M., <i>et al.</i> ; Estados Unidos da América	27	Qualitativo	Revisão sistemática da literatura (2010–2021)
Chu MT., <i>et al.</i> ; Taiwan	156*	Qualitativo	Revisão narrativa
Chang CJ., <i>et al.</i> ; Taiwan	111*	Qualitativo	Revisão narrativa
Hollingsworth P., <i>et al.</i> ; Estados Unidos da América	1	Qualitativo	Relato de caso clínico com revisão de literatura

Fonte: próprio autor.

No Quadro 4, são apresentadas as principais considerações de cada texto selecionado para esta revisão.

Quadro 2 - Principais considerações de cada texto selecionado.

Autor, ano e país	Considerações
Vithana S., <i>et al.</i> (2020); Sri Lanka	A Síndrome de DRESS pode se manifestar mesmo semanas após o início do uso de anticonvulsivantes, exigindo atenção clínica prolongada. As manifestações multiorgânicas características da síndrome reforçam a importância de um diagnóstico precoce, o que pode ser decisivo para a evolução do quadro. O tratamento com corticosteroides sistêmicos tem se mostrado eficaz na contenção da resposta inflamatória exacerbada. De modo geral, crianças acometidas tendem a apresentar um bom prognóstico, especialmente quando o diagnóstico e a intervenção terapêutica ocorrem de forma oportuna.
Trivedi A., <i>et al.</i> (2020); Reino Unido	O escore RegiSCAR tem se mostrado uma ferramenta útil para a confirmação diagnóstica da Síndrome de DRESS, fornecendo critérios objetivos que auxiliam na identificação do quadro. Dada a associação da zonisamida com casos de hipersensibilidade, destaca-se a necessidade de ampliar a conscientização entre farmacêuticos e clínicos sobre os riscos relacionados a esse fármaco. Em situações graves, a imunoglobulina intravenosa (IVIG) pode exercer um papel terapêutico adjuvante, contribuindo para a modulação da resposta imunológica. Além disso, o acompanhamento clínico no período pós-alta é fundamental, considerando o risco de recaídas e o possível desenvolvimento de doenças autoimunes secundárias.
Lin et al. (2021); Taiwan	A substituição do valproato por lamotrigina em crianças deve ser realizada com cautela, uma vez que esta última está entre os fármacos mais frequentemente implicados na Síndrome de DRESS. Nos estágios iniciais, o quadro clínico pode ser confundido com infecções respiratórias comuns, o que pode retardar o diagnóstico e comprometer o manejo adequado. Embora os corticosteroides sejam considerados o tratamento padrão-ouro, a utilização de imunossupressores pode ser indicada em casos de falha terapêutica ou evolução refratária. Ressalta-se, ainda, que a detecção precoce da síndrome é essencial para prevenir complicações multiorgânicas graves e reduzir o risco de óbito.
Chu MT., <i>et al.</i> (2021); Taiwan	O teste com granulizina tem se mostrado uma ferramenta promissora na identificação do fármaco causador em reações cutâneas graves induzidas por anticonvulsivantes, como as observadas na Síndrome de DRESS. Dentre os fármacos mais implicados, a carbamazepina destaca-se por sua elevada antigenicidade e pela alta taxa de reatividade cruzada com outros compostos da mesma classe. Nesse contexto, a adoção de testes <i>in vitro</i> representa um avanço relevante para a prática clínica, permitindo maior segurança e personalização da terapêutica anticonvulsivante, especialmente em pacientes com histórico prévio de reações cutâneas graves (SCARs).
Ercan N., <i>et al.</i> (2022); Turquia	Embora rara, a ocorrência de Síndrome de DRESS induzida pelo ácido valproico (VPA) é potencialmente fatal, exigindo vigilância clínica intensiva. Em casos refratários ao uso de corticosteroides, a ciclosporina tem se mostrado uma alternativa terapêutica segura e eficaz, com potencial para controlar a resposta inflamatória exacerbada. A análise genotípica de alelos do sistema HLA também desponta como ferramenta útil na predição de suscetibilidade individual à síndrome, contribuindo para a prevenção em pacientes geneticamente predispostos. Além disso, o acompanhamento prolongado dos pacientes é indispensável, dada a possibilidade de recidiva e o risco de desenvolvimento de sequelas graves, incluindo desfechos autoimunes.
Yakut N., <i>et al.</i> (2022); Turquia	A Síndrome de DRESS pode mimetizar outras condições pediátricas, como a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C), o que pode dificultar o diagnóstico diferencial nos estágios iniciais. Por esse motivo, a realização de uma anamnese detalhada, com ênfase no histórico recente de uso de medicações, é essencial para a identificação precoce do quadro. O tratamento

	baseado na retirada imediata do agente causador, aliado ao uso de corticosteroides sistêmicos, tem demonstrado elevada eficácia clínica. Além disso, a reativação viral, especialmente de herpesvírus como o HHV-6, pode agravar o curso da doença, contribuindo para manifestações clínicas mais intensas e de difícil controle.
<b>Autor, ano e país</b>	
Ganeshanandan L, Lucas M (2021); Austrália	A patogênese da Síndrome de DRESS envolve dois eixos fundamentais: a ativação de células T específicas contra o fármaco e a reativação viral, especialmente do herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6). A ocorrência de imunossupressão relativa, caracterizada por hipogamaglobulinemia e depleção de células B, favorece a manutenção da reativação viral, contribuindo para a persistência e agravamento do quadro clínico. Do ponto de vista imunológico, observa-se uma resposta predominante do tipo TH2, mediada por quimiocinas como a TARC ( <i>Thymus and Activation-Regulated Chemokine</i> ). Além disso, evidências em farmacogenética apontam a presença de alelos específicos, como o HLA-B57:01 e o HLA-A31:01, como possíveis preditores de risco para o desenvolvimento da síndrome. Diante disso, destaca-se a importância de que pesquisas futuras sejam direcionadas à aplicação de tecnologias avançadas, como o sequenciamento de célula única (scRNAseq) e o desenvolvimento de terapias-alvo, incluindo agentes anti-IL-5 e antivirais.
Wang L., <i>et al.</i> (2024); China	A Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas (DIHS) ou Síndrome de DRESS deve ser considerada no diagnóstico diferencial sempre que houver a associação de febre, exantema cutâneo (rash) e lesão hepática após o início do uso de antiepilépticos. Entre os fármacos mais frequentemente associados ao desenvolvimento da síndrome, destaca-se a fenitoína, conhecida por seu potencial antigenicidade. É importante observar que, após o início do quadro, pode haver reação cruzada com outros medicamentos, o que demanda cautela na prescrição de novos fármacos durante o tratamento. O reconhecimento precoce da condição, aliado à introdução oportuna de corticosteroides sistêmicos, é fundamental para a prevenção de complicações graves e para a redução do tempo de hospitalização.
Hama N., <i>et al.</i> (2022); Japão	O diagnóstico precoce da Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas (DIHS/DRESS) deve ser fundamentado em critérios clínicos bem definidos, com especial atenção ao histórico medicamentoso do paciente. Os corticosteroides sistêmicos permanecem como o principal eixo terapêutico, sendo necessário um esquema de desmame progressivo e prolongado, geralmente entre seis a doze semanas ou mais, a fim de evitar recaídas. Devido ao elevado risco de desenvolvimento de doenças autoimunes após a resolução do quadro agudo, recomenda-se o acompanhamento clínico prolongado. Nesse contexto, os testes genéticos para identificação de alelos específicos do sistema HLA (como HLA-B58:01, B13:01 e A*32:01) vêm assumindo papel cada vez mais relevante tanto na prevenção quanto na confirmação diagnóstica da síndrome. Adicionalmente, estratégias inovadoras, como a abordagem personalizada baseada em sequenciamento de célula única (scRNAseq), têm demonstrado resultados promissores em casos refratários, contribuindo para a individualização terapêutica.
Vrhovski D., <i>et al.</i> (2022); Croácia	A Síndrome de DRESS deve ser sempre considerada como hipótese diagnóstica em pacientes que apresentem febre e rash cutâneo após o início recente de alguma medicação, especialmente antiepilépticos. A simples retirada do fármaco suspeito, embora necessária, pode não ser suficiente para controlar o quadro, sendo frequentemente indicado o uso de corticosteroides sistêmicos como forma de conter a resposta inflamatória. A intervenção precoce, com diagnóstico e tratamento adequados, é essencial para minimizar o risco de complicações graves e reduzir a mortalidade associada à síndrome.
Makino H., <i>et al.</i> (2024); Japão	Este estudo fornece fortes evidências de que a reativação do HHV-6 pode estar envolvida na fisiopatologia do diabetes tipo 1 fulminante secundário à DIHS. A reativação viral precede ou coincide com o surgimento da destruição pancreática e DKA, indicando a necessidade de vigilância virológica em pacientes com DIHS.

<p>Zhu H, Ren V (2023); Estados Unidos da América</p>	<p>O HHV-6 é implicado com maior frequência no DRESS do que em qualquer outra condição dermatológica. Ainda não está claro se sua reativação é causa ou consequência da disfunção imune do DRESS, mas dados sugerem que agrava o quadro clínico. Estudos clínicos randomizados futuros são necessários para determinar se o tratamento antiviral pode melhorar os desfechos</p>
<p>Ubukata N., <i>et al.</i> (2024); Finlândia</p>	<p>Este estudo de base populacional identificou múltiplos fatores de risco clínicos e farmacológicos para o desenvolvimento de DRESS. Destaca-se o papel potencial das doenças neurológicas e da imunoterapia como amplificadores do risco, mesmo em populações amplas e heterogêneas. Os resultados sugerem que a vigilância deve ser intensificada para pacientes com essas condições ao se prescrever fármacos de risco elevado.</p>
<p>Perelló MI., <i>et al.</i> (2022); Brasil</p>	<p>Este é o primeiro estudo brasileiro com abordagem sistemática de Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) incluindo Drug patch tests (DPT) e genotipagem HLA. Ele confirma a associação entre DRESS e alelos HLA específicos para Carbamazepina, Alopurinol e Abacavir. Embora não tenham sido realizados testes virais, há sugestão clínica de reativação em alguns casos. A implementação de testes genéticos, mesmo em uma população miscigenada como a brasileira, pode ser útil para prevenir reações graves. O estudo destaca também a importância dos algoritmos diagnósticos e de causalidade na prática clínica.</p>
<p>Rojas Mejía DV., <i>et al.</i> (2021); Colômbia</p>	<p>Este é o primeiro estudo multicêntrico sobre SCARs na América Latina. O DRESS-DIHS foi a reação cutânea grave mais prevalente, com predominância de anticonvulsivantes como fármacos causadores. O estudo reforça a necessidade de melhor reconhecimento clínico, testagem genética e estratégias terapêuticas padronizadas, especialmente em países latino-americanos. Destaca-se a importância de tratamento precoce com corticosteroides e vigilância para complicações sistêmicas.</p>
<p>Hsu YSO., <i>et al.</i> (2021); Taiwan</p>	<p>O artigo sugere que desequilíbrios na regulação imune — especialmente na função de Tregs e em vias coestimuladoras e co-inibitórias — são centrais na fisiopatologia do DRESS/DIHS. Esses insights podem guiar terapias futuras baseadas na modulação do sistema imune, além da triagem genética de HLA e vigilância de reativação viral.</p>
<p>Gibson A., <i>et al.</i> (2023); Austrália</p>	<p>O artigo oferece uma visão abrangente e moderna sobre a fisiopatologia do DRESS, destacando o papel dos alelos HLA, da reativação viral, da resposta inflamatória desregulada e da imunogenômica. Aponta caminhos promissores para prevenção, diagnóstico precoce, estratificação de risco e tratamentos direcionados, como inibidores de vias inflamatórias específicas. A medicina personalizada baseada em análises moleculares e celulares será fundamental para a evolução do manejo do DRESS.</p>
<p>Miyagawa F, Asada G, (2021); Japão</p>	<p>A expressão de quimiocinas específicas pode auxiliar no diagnóstico precoce e diferencial de SCARs, especialmente DRESS vs SJS/TEN. CCL17/TARC e CCL22/MDC são biomarcadores promissores para DIHS/DRESS, enquanto CXCL9 e CXCL10 predominam em SJS/TEN. Além disso, a modulação por quimiocinas virais (ex: HHV-6) pode desempenhar papel importante na fisiopatologia e severidade da DRESS, e abre caminho para novos alvos terapêuticos e marcadores prognósticos.</p>
<p>Miyagawa F, Asada G, (2021); Japão</p>	<p>O artigo apresenta uma perspectiva moderna e integrada sobre a imunopatogênese do DRESS, consolidando a hipótese de que a síndrome resulta de uma interação complexa entre fármacos, alelos HLA, linfócitos T específicos e reativação viral sequencial (HHV-6, EBV, CMV). A transição de uma resposta Th2 para Th17 após resolução clínica explicaria o surgimento de doenças autoimunes. Biomarcadores como TARC, OX40/CD134 e IP-10 são promissores tanto para diagnóstico quanto para monitoramento e prognóstico.</p>
<p>Turan I., <i>et al.</i> (2022); Turquia</p>	<p>A Síndrome de DRESS pode se manifestar em adolescentes em uso de anticonvulsivantes, especialmente quando há consumo concomitante de substâncias que interferem no metabolismo hepático, o que pode potencializar a toxicidade dos fármacos. A aplicação da pontuação RegiSCAR permanece como uma ferramenta diagnóstica fundamental, oferecendo critérios clínicos objetivos para a identificação da síndrome. A interrupção precoce do</p>

	<p>medicamento suspeito, associada ao uso apropriado de corticosteroides sistêmicos, é determinante para um desfecho clínico favorável. Vale destacar que o uso de cannabis e de seus derivados sintéticos pode amplificar reações adversas a medicamentos, em virtude da inibição de enzimas hepáticas envolvidas na metabolização de diversos fármacos.</p>
<p>de Groot AC (2022); Países Baixos</p>	<p>Os <i>patch tests</i> têm se mostrado ferramentas diagnósticas úteis e seguras na identificação do fármaco responsável pela Síndrome de DRESS, sobretudo quando realizados pelo menos seis meses após o episódio agudo. Dentre os grupos de medicamentos mais frequentemente implicados na etiologia da síndrome, destacam-se os anticonvulsivantes e os antibióticos. A recomendação atual é que o patch test seja considerado como a primeira linha na investigação etiológica, sendo seguido, em caso de resultado negativo, por testes de intradermorreação e métodos <i>in vitro</i>. É fundamental que a testagem seja individualizada, considerando-se tanto o risco de recidiva quanto a disponibilidade de testes laboratoriais validados e confiáveis para o contexto clínico do paciente.</p>
<p>Bahçeci S, Can D (2020); Turquia</p>	<p>A Síndrome de DRESS é uma condição de hipersensibilidade medicamentosa grave, de natureza multifatorial, cuja evolução clínica é frequentemente imprevisível e potencialmente fatal. A eficácia do tratamento depende fundamentalmente de um diagnóstico precoce, da descontinuação imediata do agente causal e da adoção de um manejo terapêutico personalizado, ajustado às características clínicas e imunológicas do paciente. O aprofundamento do conhecimento sobre os fatores genéticos, imunológicos e infecciosos associados à síndrome tem potencial para orientar não apenas a condução terapêutica, mas também o desenvolvimento de estratégias de prevenção individualizadas.</p>
<p>Gutiérrez MPT., <i>et al.</i> (2024); Colômbia</p>	<p>A Síndrome de DRESS representa uma fração significativa das reações cutâneas graves associadas ao uso de medicamentos, caracterizando-se por um curso clínico potencialmente severo, embora com baixa mortalidade quando manejada adequadamente. O reconhecimento precoce do quadro, aliado à introdução oportuna de esteroides sistêmicos, é essencial para a contenção da síndrome e prevenção de complicações. Ressalta-se a necessidade de fortalecimento da farmacovigilância ativa e da realização de estudos de farmacogenética em países da América Latina, com o objetivo de identificar fatores de risco específicos da população. Os dados gerados por essas iniciativas poderão subsidiar estratégias de prevenção mais eficazes e orientar a condução de casos semelhantes no futuro.</p>
<p>Pavón-Romero GF., <i>et al.</i> (2023); México</p>	<p>O reconhecimento precoce da Síndrome de DRESS é fundamental para a redução da mortalidade e a prevenção de complicações sistêmicas. O escore RegiSCAR permanece como a principal ferramenta diagnóstica validada, sendo amplamente utilizado na prática clínica para a confirmação do quadro. Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico, o tratamento com esteroides sistêmicos deve ser iniciado de forma imediata, com vistas a controlar a resposta inflamatória e limitar a progressão da síndrome. Além disso, é imprescindível o monitoramento contínuo do paciente, uma vez que há risco significativo de recidiva e de desenvolvimento de doenças autoimunes secundárias, mesmo após a resolução dos sintomas iniciais.</p>
<p>Anna, H., <i>et al.</i> (2022); Ucrânia</p>	<p>A Síndrome de DRESS é uma condição complexa e multifatorial, com base imunológica e genética bem estabelecida. Para um diagnóstico preciso, torna-se essencial a aplicação de tecnologias laboratoriais modernas, como a análise de painéis imunológicos, testes de função celular e a tipagem genética do sistema HLA. A identificação de biomarcadores específicos pode ser decisiva na definição da conduta terapêutica, permitindo uma abordagem mais individualizada e eficaz. Nesse contexto, recomenda-se a integração da farmacogenômica na prática clínica, com o objetivo de prevenir reações de hipersensibilidade graves (SCARs) e promover maior segurança no uso de medicamentos.</p>
<p>Thomson P., <i>et al.</i> (2022); Reino Unido</p>	<p>As reações do tipo B, como a Síndrome de DRESS, são classificadas como idiossincráticas e apresentam baixa previsibilidade clínica, o que dificulta</p>

	<p>estratégias preventivas. Para que a hipersensibilidade ocorra, é necessária uma combinação de fatores genéticos — como a presença de alelos específicos do sistema HLA —, imunológicos — incluindo a atuação de células reguladoras (Tregs) e receptores de células T (TCR) —, além de influências ambientais. Embora os mecanismos patofisiológicos ainda não estejam completamente elucidados, avanços recentes no entendimento da tolerância imunológica oferecem perspectivas promissoras para o aumento da segurança no uso de fármacos e para a redução da incidência de reações adversas graves no futuro.</p>
<p>Copaescu AM., <i>et al.</i> (2022); Canadá</p>	<p>A Síndrome de DRESS é uma reação de hipersensibilidade grave, potencialmente fatal, que frequentemente permanece subdiagnosticada devido à inespecificidade de seus sintomas iniciais e à sua semelhança com outras condições inflamatórias. Para a correta identificação do quadro, ferramentas como o escore RegiSCAR, a escala de Naranjo e testes de função imune têm se mostrado fundamentais, auxiliando tanto no diagnóstico quanto na condução terapêutica. A construção de uma linha do tempo medicamentosa detalhada, baseada em uma anamnese minuciosa, é indispensável para a identificação do fármaco causal. Além disso, a testagem genética do sistema HLA desponta como estratégia promissora na prevenção de reações adversas em populações de risco, viabilizando uma abordagem mais segura e personalizada na prescrição de medicamentos.</p>
<p>Salas M., <i>et al.</i> (2023); Estados Unidos da América</p>	<p>Biomarcadores vêm se consolidando como ferramentas promissoras no campo da farmacovigilância, especialmente no que se refere à detecção precoce e ao manejo de reações adversas graves, como a Síndrome de DRESS. Na literatura analisada, a categoria de safety biomarkers foi a mais frequentemente representada, evidenciando seu papel potencial na antecipação de eventos de hipersensibilidade. Há forte embasamento para a utilização de biomarcadores inflamatórios e citotóxicos na identificação e acompanhamento das reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo o DRESS. No entanto, é fundamental que a interpretação desses biomarcadores seja feita de forma integrada ao quadro clínico do paciente e ao seu histórico farmacológico, a fim de evitar condutas terapêuticas inadequadas e garantir maior precisão no diagnóstico.</p>
<p>Chu MT., <i>et al.</i> (2023); Taiwan</p>	<p>A Síndrome de DRESS é uma reação de hipersensibilidade multifatorial, cuja manifestação clínica exige uma interação complexa entre o fármaco envolvido, alelos específicos do sistema HLA, receptores de células T (TCR) e um contexto imunológico predisponente, como reativação viral ou inflamação sistêmica. Os avanços recentes em farmacogenética e imunologia molecular têm possibilitado progressos significativos na prevenção e no diagnóstico precoce da síndrome, especialmente em populações de maior risco. Adicionalmente, modelos animais e técnicas de clonotipagem de TCR já vêm sendo utilizados para validar a relação causal entre determinados medicamentos e reações cutâneas adversas graves (SCARs). Nesse cenário, recomenda-se a implementação da testagem genética do HLA em grupos específicos da população antes da prescrição de fármacos sabidamente associados à síndrome, como medida preventiva.</p>
<p>Chang CJ., <i>et al.</i> (2020); Taiwan</p>	<p>A Síndrome de DRESS é classificada como uma reação cutânea adversa grave (SCAR) potencialmente fatal, associada a uma elevada taxa de mortalidade e a um risco significativo de desenvolvimento de sequelas autoimunes. Nesse contexto, a farmacogenética tem se destacado como uma estratégia preventiva eficaz, oferecendo a possibilidade de identificação prévia de pacientes suscetíveis por meio do screening genético de alelos específicos do sistema HLA. Em diversos países — como Taiwan, Tailândia, Estados Unidos e nações da Europa —, esse tipo de triagem já foi incorporado às diretrizes clínicas, especialmente para fármacos de alto risco. A testagem para os alelos HLA-B58:01, no caso do alopurinol, e HLA-B15:02, para a carbamazepina, já é obrigatória ou formalmente recomendada por agências reguladoras como o Food Drug Administration (FDA) e a European Medicine Agency (EMA) em populações geneticamente predispostas. O custo-efetividade dessas análises genéticas tem sido amplamente demonstrado, justificando sua incorporação em</p>

	<p>sistemas de saúde pública. Entretanto, há uma necessidade crescente de estudos multicêntricos que ampliem a base de evidências para novos marcadores genéticos e fármacos. A associação entre receptores de células T (TCRs) específicos e as síndromes DRESS, SJS (Síndrome de Stevens-Johnson) e TEN (Necrólise Epidérmica Tóxica) representa um avanço promissor, abrindo caminho para diagnósticos mais precisos e personalizados no futuro.</p>
<p>Hollingsworth P., <i>et al.</i> (2020); Estados Unidos da América</p>	<p>O uso do patch test na investigação da Síndrome de DRESS pode ser útil, embora sua sensibilidade varie de acordo com múltiplos fatores. A positividade do teste depende, em grande parte, do tipo de fármaco envolvido — sendo mais eficaz em casos relacionados a beta-lactâmicos e anticonvulsivantes aromáticos — e do tipo de reação cutânea adversa. O patch test apresenta maior utilidade diagnóstica em síndromes como DRESS, erupção fixa por drogas (FDE) e pustulose exantemática aguda generalizada (AGEP), enquanto tem menor aplicabilidade em casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) e vasculites induzidas por fármacos. A natureza imunogênica do composto também influencia o resultado: quando o agente responsável é um metabólito ativo, há maior chance de ocorrência de falsos negativos. Dessa forma, o uso do patch test deve ser cuidadosamente individualizado, levando em consideração o contexto clínico, a farmacologia do fármaco suspeito e os critérios de segurança do procedimento.</p>

Fonte: próprio autor.

## 4 DISCUSSÕES

### 4.1 Anticonvulsivantes na população pediátrica e DIHS/DRESS

O termo “drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms” (DRESS) foi originalmente descrito em 1996, ocasião em que a letra “R” referia-se a rash (erupção cutânea). Posteriormente, verificou-se que a síndrome poderia manifestar-se na ausência de lesões cutâneas, o que motivou a redefinição do “R” para reaction (reação). Entre as denominações sinônimas, destacam-se hypersensitivity syndrome (HSS) e drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS), sendo esta última particularmente empregada na literatura japonesa. Reações análogas induzidas por anticonvulsivantes foram tradicionalmente denominadas anticonvulsant hypersensitivity syndrome, termo que ainda encontra uso em alguns contextos [1]. A síndrome de DRESS é uma condição aguda, grave e potencialmente fatal, com taxa de mortalidade estimada em aproximadamente 10%. Embora sua ocorrência seja mais prevalente em adultos, casos pediátricos são raros e, quando presentes, costumam estar associados ao comprometimento sistêmico de órgãos. Entre as manifestações mais comuns nessa faixa etária destacam-se disfunções hepáticas, insuficiência renal e pneumonite intersticial [2,4].

A síndrome DRESS configura uma reação de hipersensibilidade medicamentosa grave, associada a altas taxas de morbimortalidade e restritas possibilidades terapêuticas. O prognóstico depende diretamente da gravidade das complicações sistêmicas envolvidas. Dentre

estas, o comprometimento visceral manifesta-se predominantemente como hepatite, embora linfadenopatia, nefrite intersticial, pneumonite intersticial e miocardite também possam ocorrer. Os fármacos mais frequentemente relacionados à etiologia dessa síndrome são os anticonvulsivantes aromáticos, sendo que a incidência dessa síndrome associada ao uso desses agentes varia entre 1/1.000 e 1/10.000 na população geral, entre os quais os mais frequentemente relacionados às reações, destacam-se a carbamazepina [3], seguida por fenitoína, fenobarbital, rifampicina e ceftriaxona. [5]. Na população pediátrica, os medicamentos com mais repercussão em tal síndrome são a carbamazepina e, posteriormente, a amoxicilina. [6].

Outros fármacos associados ao desenvolvimento da síndrome DIHS/DRESS em pacientes pediátricos incluem as sulfonamidas, como dapsona [7] e sulfassalazina, além de medicamentos antituberculosos, azitromicina e determinados antivirais, a exemplo do abacavir [8,9].

No contexto pediátrico, sua relevância adquire contornos ainda mais críticos, dado que as síndromes epiléticas têm incidência estimada em aproximadamente 0,5-1% das crianças, com pico diagnóstico entre o primeiro e o décimo ano de vida. Tal prevalência justifica o uso disseminado de anticonvulsivantes nesta faixa etária, notadamente os aromáticos, como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, os quais figuram entre os principais indutores de DRESS [8]. Em crianças, o risco é agravado não apenas pela suscetibilidade genética, incluindo variantes de HLA associadas a maior predisposição à reação, mas também pelo metabolismo hepático imaturo, que favorece a bioativação de metabólitos reativos [10]. Estudos apontam a carbamazepina como o agente mais frequentemente implicado na pediatria, seguido por amoxicilina, sulfonamidas (dapsona, sulfassalazina), antituberculosos e antivirais como o abacavir [10,11]. A heterogeneidade clínica e a possibilidade de reativação viral (ex.: HHV-6, EBV) tornam o reconhecimento precoce essencial para minimizar morbimortalidade [11].

Além disso, dados epidemiológicos indicam que aproximadamente 70-80% dos casos pediátricos de epilepsia necessitam de tratamento farmacológico prolongado, o que potencializa o risco cumulativo de reações adversas graves. Frente a essa realidade, a vigilância clínica contínua, o monitoramento laboratorial e o conhecimento dos fatores de risco genéticos emergem como pilares fundamentais para reduzir a ocorrência de DRESS em crianças epiléticas, evitando reações de hipersensibilidade tardia, como a hipersensibilidade do tipo IV [12].

Diversos alelos específicos do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA) foram identificados como relacionados a formas particulares de hipersensibilidade a medicamentos. Entre os mais relevantes destacam-se o HLA-B58:01, associado ao uso de alopurinol (OR = 580), o HLA-B15:02, vinculado à carbamazepina (OR = 17,6), e o HLA-B57:01, relacionado ao abacavir. Em alguns contextos clínicos, testes genéticos têm sido aplicados como medida preventiva; um exemplo é a triagem do alelo HLA-A31:01 antes da prescrição de carbamazepina, visando minimizar a ocorrência de reações cutâneas adversas [10]. Estudos conduzidos na população japonesa indicaram uma redução expressiva dessas reações, sugerindo que tal alelo funciona como marcador específico para hipersensibilidade a esse anticonvulsivante, embora não seja exclusivo para a síndrome DRESS. Esses achados reforçam a hipótese de que outros elementos, possivelmente ligados à resposta imunológica individual ou a fatores genéticos particulares, estejam envolvidos no desenvolvimento da doença, permanecendo ainda não totalmente elucidados [13].

Os principais fatores de risco para reações de hipersensibilidade a fármacos parecem estar relacionados às propriedades químicas e ao peso molecular das substâncias envolvidas. Além disso, existem fatores de risco específicos, como a dose administrada, a via de administração, o tempo de uso, a exposição repetida ao medicamento e a presença de comorbidades [14]. Outros fatores identificados foram: sexo feminino, depressão, distúrbios neurológicos e artrite reumatoide/doenças vasculares do colágeno [14-16]. Estudos apontam fortes associações entre determinados alelos do sistema HLA e um risco elevado de reações graves mediadas por linfócitos T, como aquelas induzidas pela carbamazepina [14]. Em populações asiáticas, foi identificada uma associação significativa entre a carbamazepina e o alelo HLA-B1502 no contexto das síndromes de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (SJS/TEN), sendo essa associação aparentemente específica para essas manifestações clínicas, e não para quadros como hipersensibilidade medicamentosa ou síndrome DRESS/DIHS. Evidências sugerem que a carbamazepina e outros anticonvulsivantes aromáticos podem interagir diretamente com a proteína HLA-B1502 [15,16].

Em termos clínicos, crianças que apresentaram reações a anticonvulsivantes aromáticos — como carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, felbamato e zonisamida — devem evitar toda essa classe de medicamentos. Contudo, há evidências de que esses pacientes geralmente toleram o uso do ácido valproico e de anticonvulsivantes

estruturalmente distintos, como os benzodiazepínicos (ex.: clobazam, clonazepam) e a gabapentina [17].

Os anticonvulsivantes, quando utilizados na população pediátrica, também são gatilhos para inúmeras patologias autoimune após a síndrome de DRESS, como firmado na literatura [18]. Diversas evidências apontam que, após a fase aguda da DRESS, o sistema imunológico de pacientes pediátricos pode sofrer um desequilíbrio duradouro, favorecendo o surgimento de doenças autoimunes. Dentre as manifestações mais recorrentes nessa faixa etária, destacam-se as doenças da tireoide, como a tireoidite de Hashimoto e a Doença de Graves, que podem surgir semanas ou meses após o episódio inicial. O diabetes melito tipo 1 também tem sido relatado em crianças acometidas por DRESS, sendo resultado de uma resposta autoimune dirigida às células produtoras de insulina no pâncreas [19].

Outras condições, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, pênfigo vulgar e doenças hematológicas autoimunes, como anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica idiopática, também podem se manifestar em pacientes pediátricos, após o uso de antiepiléticos no contexto de DIHS [4,20,21]. Ademais, existem relatos de condições raras associadas a esse diagnóstico sindrômico, como alopecia universal [22] e, mais comumente diabetes tipo 1 [23].

#### 4.2 Imunopatogênese

A Síndrome de DIHS/DRESS é uma reação de hipersensibilidade mediada por células T, caracterizada por uma interação complexa entre fatores genéticos, metabólitos de drogas, reativação viral e respostas imunes Th2. Três modelos principais explicam a ativação de células T por anticonvulsivantes, como carbamazepina, fenitoína e lamotrigina: o modelo hapteno/prohapteno, onde metabólitos se ligam covalentemente a proteínas, formando neoantígenos apresentados por MHC; o modelo de interação farmacológica (p-i), com ligação não covalente ao TCR ou MHC; e o modelo de repertório peptídico alterado, onde a droga modifica a conformação do MHC, alterando a apresentação de peptídeos [13,19,24,25]. Esses mecanismos são amplificados devido ao acúmulo de metabólitos reativos, especialmente de anticonvulsivantes aromáticos. É indispensável salientar que DIHS/DRESS não são dose-dependentes, por se tratarem de uma reações multissistêmicas graves e idiossincráticas [21].

A reativação de herpesvírus, especialmente HHV-6, é um fator central, detectada em 60-80% dos casos e associada à gravidade da doença. A expressão de CD134 em células T

CD4+ facilita a entrada de HHV-6, amplificando a inflamação via ativação de células T CD8+ específicas para epítomos virais [25,26]. Ganeshanandan<sup>24</sup> corrobora que anticonvulsivantes, como carbamazepina, podem induzir reativação viral ao inibir histona deacetilase, enquanto o estudo de Ling Wang<sup>18</sup> destaca que a ausência de testes para HHV-6 em alguns casos pediátricos limita a confirmação desse papel. A quimiocina CCL17/TARC, produzida por células dendríticas, é um biomarcador precoce, recrutando células Th2 CCR4+ e eosinófilos, com níveis elevados correlacionando-se com reativação de HHV-6 e a gravidade da reação [19,26,27]. Além disso, deve-se pontuar que a maioria dos pacientes que evoluem para óbito são positivos para Citomegalovírus (CMV), o que sugere a importância desse agente nas principais complicações [26].

A predisposição genética, como os alelos HLA-A31:01 e HLA-B15:02, aumenta o risco em crianças, modulando a apresentação de neoantígenos devido à interação com anticonvulsivantes aromáticos, como a carbamazepina e fenitoína, respectivamente [2,11,19]. Ercan<sup>2</sup> cita o haplótipo HLA-A24:30 em um caso de DRESS por valproato, sugerindo sua relevância em pediatria, embora Bahçeci<sup>8</sup> note que a associação da síndrome de DRESS com valproato seja menos clara, quando comparada aos anticonvulsivantes aromáticos. A expansão inicial de células T reguladoras (Tregs) na fase aguda, conforme descrito por Hsu<sup>28</sup> e Ganeshanandan<sup>24</sup>, mitiga a inflamação, mas sua conversão para Th17 em ambientes ricos em IL-6 pode predispor a autoimunidade tardia, como hipotireoidismo [19,25]. Lin<sup>4</sup> sugere que a transição Treg-Th17 associa-se à resolução à resolução clínica de DRESS, enquanto Trivedi<sup>21</sup> enfatiza que a resposta no DRESS é um tipo de reação de hipersensibilidade tardia, onde os eosinófilos são a principal célula de defesa produzida e que pode ser regulada por meio da administração de imunoglobulina intravenosa.

O fator de necrose tumoral (TNF), produzido por células inflamatórias e por queratinócitos ativados na epiderme, desempenha um papel fundamental na resposta imunológica, contribuindo diretamente para a citotoxicidade e a indução de apoptose [13,29]. Ubukata<sup>30</sup> sugere que Damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) liberados por neurônios em condições neurológicas, como epilepsia, podem exacerbar a resposta imune em crianças, embora faltem dados pediátricos específicos. Assim, a imunopatogênese da DRESS pediátrica combina ativação T-mediada, reativação viral e predisposição genética, com anticonvulsivantes aromáticos como principais gatilhos devido ao seu metabolismo reativo [5,31].

### 4.3 Anticonvulsivantes e Reativação viral

A patogênese da síndrome de DRESS ainda não está completamente elucidada, embora se reconheça a possível contribuição de polimorfismos genéticos, fatores ambientais, doenças autoimunes e, principalmente, infecções virais prévias. Em grande parte dos indivíduos acometidos, observa-se a reativação do herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6), bem como de outros membros da família Herpesviridae, como o vírus Epstein–Barr (EBV), HHV-7, citomegalovírus (CMV) e vírus varicela-zóster (VZV) e Cocksackie [1,2]. Em muitos casos, a piora progressiva ou a recorrência dos sintomas clínicos mesmo após a retirada do fármaco desencadeante pode ser atribuída à reativação sequencial desses vírus em diferentes órgãos-alvo. No entanto, o mecanismo pelo qual essas infecções virais influenciam diretamente o desenvolvimento da síndrome permanece incerto, sendo atualmente sustentado apenas por hipóteses ainda não confirmadas [5].

Nos últimos anos, pesquisadores japoneses têm sugerido que a reativação do herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) pode atuar como um marcador diagnóstico relevante, uma vez que foi detectada em aproximadamente 60% a 80% dos pacientes com síndrome de DRESS. Apesar disso, os mecanismos exatos responsáveis por essa reativação permanecem indefinidos. Duas hipóteses principais têm sido levantadas: a primeira envolve o efeito direto do fármaco ou de seus metabólitos sobre o vírus latente; a segunda, a ocorrência de uma intensa liberação de citocinas — conhecida como tempestade de citocinas [8].

A reativação do HHV-6 não é considerada essencial para o desencadeamento da síndrome, mas pode atuar como fator agravante, contribuindo para a persistência e severidade do quadro clínico. A reativação de outros herpesvírus, como EBV, CMV e HHV-7, também tem sido associada à intensificação do envolvimento sistêmico e à exacerbação dos sintomas em pacientes com DRESS. Há relatos, inclusive, de casos de síndrome hemofagocítica induzida por reativação combinada desses vírus no contexto da síndrome [14].

Estudos recentes especulam que a interação cooperativa entre linfócitos T CD4+ específicos para o fármaco e linfócitos T CD8+ específicos para os vírus pode modular as manifestações clínicas observadas em DRESS. Além disso, infecções virais podem interferir na interação entre HLA, o fármaco e o receptor de células T (TCR), sendo possível que peptídeos virais participem do processo de apresentação antigênica, favorecendo a ativação imunológica e o desenvolvimento de hipersensibilidade [12-14].

Tais fenômenos de reativação viral e posterior desregulação autoimune são considerados elementos centrais para a compreensão mais ampla da definição, classificação e imunopatogênese da síndrome DIHS/DRESS. De fato, acredita-se que essa síndrome e suas complicações resultem de complexas interações entre respostas imunes antivirais e específicas ao fármaco. Embora a correlação entre a reativação de herpesvírus e a manifestação da DIHS/DRESS esteja bem documentada, os fundamentos celulares e moleculares que explicam a contribuição viral para a patogênese da síndrome — bem como a gênese das sequelas autoimunes subsequentes — ainda não foram totalmente esclarecidos. Evidências crescentes, contudo, indicam que a reativação viral desempenha papel central no desenvolvimento dessas alterações autoimunes [19].

Diversas evidências científicas demonstram que a reativação do herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6) em pacientes com síndrome de DRESS está fortemente associada a um curso clínico mais grave, incluindo maior duração da febre, prolongamento do tempo de internação, recorrência de sintomas mesmo após a suspensão do fármaco e maior incidência de sequelas autoimunes [26]. Pacientes com reativação viral apresentam escores clínicos de gravidade significativamente elevados, os quais se correlacionam com o aumento da expressão de microRNAs virais (miRNAs) específicos. Estudos indicam, ainda, que a ocorrência de sequelas autoimunes está diretamente associada a taxas mais elevadas de reativação do HHV-6 [23,26].

A presença de replicação ativa do HHV-6 tem sido identificada em diversos compartimentos orgânicos, incluindo fígado, rins, trato gastrointestinal, medula óssea, linfonodos, sistema nervoso central e periférico, pulmões e coração, demonstrando seu potencial impacto sistêmico. Embora essas associações sejam majoritariamente baseadas em relatos de caso — o que limita generalizações — há uma necessidade evidente de estudos comparativos entre pacientes com envolvimento orgânico grave e aqueles com curso clínico menos agressivo, a fim de elucidar o papel da reativação viral na fisiopatologia específica de cada órgão [12,26].

Importa destacar que, embora mais de 90% da população geral seja soropositiva para anticorpos IgG contra HHV-6, a replicação viral ativa parece representar um passo crítico na imunopatogênese do DRESS. Notavelmente, tanto o HHV-6 quanto o vírus Epstein-Barr (EBV) são capazes de desencadear quadros clínicos com febre e exantema, mimetizando a apresentação da síndrome [24]. Ainda que linfócitos T de memória específicos para complexos peptídeo-fármaco-MHC sejam detectáveis independentemente da replicação viral, a presença

concomitante de vírus pode intensificar e prolongar a ativação de linfócitos T CD8+ patogênicos, mantendo um estado inflamatório crônico mesmo após a completa eliminação do agente farmacológico [24,25,31].

Observou-se, por exemplo, a persistência da replicação do HHV-6 em células mononucleares do sangue periférico por até 800 dias após o evento agudo, sugerindo sua contribuição direta para o estado de disfunção imunológica sustentada [24]. Contudo, nem todos os pacientes apresentam viremia detectável durante a fase inicial da síndrome, e em muitos casos, a positividade viral surge apenas tardiamente. Técnicas avançadas, como o sequenciamento de pequenos RNAs não codificantes (sncRNAs) e o sequenciamento de célula única, têm se mostrado mais sensíveis, permitindo a detecção de replicação viral em estágios precoces, antes mesmo da positividade por PCR [16,31].

Adicionalmente, estudos *in vitro* revelaram que anticonvulsivantes comumente implicados em DRESS, como carbamazepina e ácido valproico, são capazes de induzir a replicação do EBV em linfócitos B humanos. Apesar das diferenças estruturais entre essas substâncias — sendo a carbamazepina um composto aromático e o valproato um ácido graxo — ambas compartilham a capacidade de inibir a histona-desacetilase (HDAC), o que favorece a ativação de genes virais. Essa ação epigenética pode explicar a indução da resposta imunológica cruzada, inclusive em pacientes que desenvolvem DRESS com diferentes medicamentos ao longo do tempo [24,28].

Além disso, pacientes com DRESS apresentam expansão significativa de linfócitos T CD8+ específicos para EBV, detectados em tecidos como pele, pulmões e fígado. Em certos casos, a proliferação linfocitária induzida por fármacos pôde ser suprimida *ex vivo* pelo uso de antivirais como o ganciclovir, sugerindo que a replicação viral é um fator de sustentação da resposta imune. Esse efeito pode estar relacionado à superexpressão da molécula OX40 (CD134), receptor celular do HHV-6 em linfócitos T CD4+, cuja ativação favorece a manutenção da ativação T patológica. O bloqueio desse eixo por antivirais pode, portanto, representar uma via terapêutica de interesse [24].

No contexto inflamatório da síndrome, as citocinas produzidas por linfócitos T ativados — como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-2 — exercem papel crucial na reativação viral. O TNF- $\alpha$ , em particular, promove a transcrição de genes precoces do CMV e do HHV-6 por meio da ativação de fatores de transcrição como NF- $\kappa$ B e CREB, amplificando a cascata inflamatória. Dados

observacionais indicam que os níveis de TNF- $\alpha$  são significativamente mais elevados em pacientes com DRESS que apresentam reativação viral, corroborando o papel das citocinas na mediação desse processo [24].

Em suma, os anticonvulsivantes implicados na síndrome de DRESS não apenas desencadeiam a resposta imune inicial, mas também favorecem, por diferentes vias — epigenética, citocínica e imunológica — a reativação viral. Essa reativação, por sua vez, contribui para a perpetuação da resposta inflamatória e para o surgimento de complicações autoimunes tardias, constituindo um dos pilares imunopatogênicos centrais da síndrome DIHS/DRESS [24].

#### 4.4 Progressão clínica

A progressão clínica da DIHS/DRESS em crianças expostas a anticonvulsivantes caracteriza-se por uma latência de 2 a 8 semanas, com sintomas iniciais incluindo febre, erupção maculopapular e eosinofilia, evoluindo para envolvimento multissistêmico, como hepatite, linfadenopatia e, em casos graves, insuficiência orgânica [10,18-20]. Entretanto, Bahçeci8 destaca que reexposições podem reduzir esse período para 24 horas, aumentando a gravidade. A erupção cutânea, frequentemente morbiliforme, pode progredir para dermatite esfoliativa, como observado em um caso com carbamazepina [20], enquanto a hepatite varia de elevações leves de transaminases a insuficiência hepática fulminante, especialmente com fenitoína [18,19].

Na fase aguda, a ativação dos linfócitos Th2 específicos para fármacos com reativação viral intensifica a liberação de interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), que atuam em conjunto com a eotaxina e citocinas pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$ , TNF, IL-6 e IL-15, resultando em inflamação sistêmica com eosinofilia. É essa progressão clínica que diferenciam DRESS/DIHS de outras condições, como SJS NET [24,28]. A quimiocina TARC recruta eosinófilos e células T e seus níveis correlacionam-se diretamente com eosinofilia e gravidade, como visto em casos pediátricos com carbamazepina e zonisamida. Também é um marcador de prognóstico [12,19,21]. Já na fase tardia, a contração de Tregs e a diferenciação para Th17, impulsionada por IL-6, aumentam o risco de autoimunidade, como diabetes tipo 1, tireoidite, anemia hemolítica autoimune, lúpus, vitiligo e alopecia, mesmo meses ou anos após DIHS/DRESS [25]. Isso explica a correlação feita por Makino23 entre diabetes DIHS/DRESS e diabetes. O

relato de Hollingsworth<sup>22</sup> corrobora a explicação de Miyagawa<sup>25,27</sup>, ao tratar um caso de alopecia universalis pós DIHS/DRESS em uma menina de 14 anos que fez uso de lamotrigina.

Trivedi<sup>21</sup> descreve um caso grave de DRESS com zonisamida, distress respiratório e necessidade de internação em UTI, destacando a gravidade pediátrica. A reatividade cruzada, observada com cefoxitina e rufinamida, é comum e pode exacerbar sintomas, como reportado por Wang<sup>18</sup> e Trivedi<sup>21</sup>. Perelló<sup>31</sup> e Gutiérrez<sup>9</sup> reforçam que a retirada imediata do anticonvulsivante é crucial, mesmo que os sintomas persistam após a suspensão do medicamento desencadeante [18,20]. Chu<sup>7,12</sup> afirma que a substituição do anticonvulsivante suspeito por levetiracetam é eficaz e segura, o que é reforçado pelo relato de caso feito por Lin<sup>4</sup> no qual uma criança desenvolveu DIHS/DRESS pelo uso de lamotrigina. Lin<sup>4</sup> também indica o tratamento com corticosteroides sistêmicos (ex.: metilprednisolona 30 mg/dia) é indicado, e Ercan<sup>2</sup> acrescenta que 200 mg/dia de ciclosporina diariamente podem ser uma alternativa no caso de o paciente adolescente com DRESS ser resistente a esteroides.

Complicações graves, como pneumonia atípica por *Pneumocystis jirovecii*, são raras, mas relatadas em adolescentes [2]. Bahçeci<sup>8</sup> e Chang<sup>11</sup> destacam que a triagem de alelos HLA de classe II pode reduzir a incidência, especialmente em populações pediátricas asiáticas e europeias. Assim, a progressão da DRESS pediátrica reflete uma cascata inflamatória prolongada, agravada por reativação viral e suscetibilidade genética, com manejo centrado na retirada do fármaco e imunossupressão.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão narrativa evidenciou que a Síndrome de DRESS/DIHS é uma condição de hipersensibilidade farmacológica rara, grave e multifatorial, cuja ocorrência na população pediátrica, ainda que menos prevalente, apresenta elevado potencial de morbimortalidade e sequelas autoimunes. Observou-se forte associação entre o uso de anticonvulsivantes aromáticos – como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital – e o desenvolvimento da síndrome, sobretudo em crianças geneticamente predispostas, portadoras de alelos HLA específicos. A identificação desses marcadores genéticos, como HLA-B15:02 e HLA-A31:01, reforça o papel da farmacogenética na prevenção individualizada de reações adversas graves.

A reativação viral, especialmente do herpesvírus humano tipo 6 (HHV-6), mostrou-se como um importante fator amplificador da resposta imune, contribuindo para a intensificação

do quadro clínico e para a instalação de estados inflamatórios crônicos. Essa reativação está diretamente implicada na transição imunológica da fase aguda para a autoimunidade tardia, com destaque para o surgimento de doenças como diabetes tipo 1, tireoidites autoimunes e lúpus eritematoso sistêmico.

A análise imunopatológica revelou a participação de múltiplas vias celulares e moleculares, como a ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+, produção exacerbada de citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, além do desequilíbrio entre células T reguladoras (Tregs) e Th17, mecanismos que sustentam a inflamação sistêmica e predisõem à autoagressão imunológica. Quimiocinas como CCL17/TARC surgem como biomarcadores promissores para diagnóstico precoce e prognóstico.

Do ponto de vista clínico, a latência variável, a inespecificidade dos sintomas iniciais e a possibilidade de reações cruzadas tornam o diagnóstico desafiador. Ainda que os corticosteroides permaneçam como base do tratamento, casos refratários exigem estratégias complementares, como o uso de imunossupressores (ex.: ciclosporina) e antivirais, especialmente em pacientes com reativação viral comprovada. A ferramenta diagnóstica RegiSCAR e testes genéticos de triagem emergem como recursos fundamentais para maior acurácia diagnóstica e segurança terapêutica.

Contudo, a literatura ainda carece de ensaios clínicos controlados, estudos multicêntricos e análises longitudinais que abordem os desfechos em longo prazo da DRESS em pediatria, a aplicabilidade clínica de biomarcadores emergentes e a eficácia de terapias direcionadas. A implementação de abordagens baseadas em medicina personalizada, como o sequenciamento de célula única (scRNA-seq) e testes moleculares de detecção precoce, representa um horizonte promissor para o manejo clínico e a farmacovigilância em populações vulneráveis.

Portanto, este estudo reafirma a urgência de ampliar o conhecimento sobre a DRESS pediátrica, promovendo estratégias diagnósticas mais sensíveis, protocolos terapêuticos personalizados e políticas públicas voltadas à prevenção de reações adversas graves por meio da farmacogenômica. A vigilância ativa, o reconhecimento clínico precoce e a integração entre ciência básica e prática clínica são pilares fundamentais para reduzir os impactos dessa síndrome complexa na infância.



## REFERÊNCIAS

1. Turan I, Celiksoy MH, Naiboglu S, Ulas S, Aydogmus C. DRESS syndrome due to carbamazepine use in a drug-addicted adolescent. *Asthma Allergy Immunol.* 2023;21:72-76. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.21911/aai.004>
2. Ercan N, Zeybek C, Atasoy AI, Unay B. Valproic acid-induced DRESS in a child responding to cyclosporine with HLA analysis. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(2):e80–e84. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e80>
3. Yakut N, Yuksel E, Algul M, Armut M, Akar HH. Diagnostic challenges of old diseases in the COVID-19 era: a report of two cases of carbamazepine-induced DRESS syndrome. *Wounds.* 2022;34(10):e101–e103. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.25270/wnds/21128>
4. Lin CH, Lin SS, Hong SY, Chen CH, Chou IC. Lamotrigine induced DRESS syndrome in a child: A case report and literature review. *Children (Basel).* 2021;8(11):1063. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/children8111063>
5. de Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a literature review. *Contact Dermatitis.* 2022;86(6):443–479. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cod.14090>.
6. Vrhovski D, Ikić Matijašević M, Neseck Adam V. Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by lamotrigine: a case report. *Acta Clin Croat.* 2022;61(Suppl. 1):88–92. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.15>
7. Chu MT, Wang CW, Chang WC, Chen CB, Chung WH, Hung SI. Granulysin-based lymphocyte activation test for evaluating drug causality in antiepileptics-induced severe cutaneous adverse reactions. *J Invest Dermatol.* 2021;141(6):1461–1472. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.027>
8. Bahçeci S, Can D. Dress Syndrome. *Asthma Allergy Immunol.* 2020;18:1–9. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.21911/aai.444>
9. Tamara-Gutiérrez MP, Torres-Pradilla M, Maya-Gómez M, Herazo-Aguirre I, Toscano-Madero MC. Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (3): 293-305.
10. Pavón-Romero Gandhi Fernando, Gutiérrez-Quiroz Katia Vanessa, Ramírez-Jiménez Fernando, Rosas-Fernández Rodrigo, Parra-Vargas María Itzel, Terán Luis Manuel. DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2023 Abr [citado 2025 Mayo 13] ; 66( 2 ): 7-19. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422023000200007&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422023000200007&lng=es).

11. Chang CJ, Chen CB, Hung SI, Ji C, Chung WH. Pharmacogenetic testing for prevention of severe cutaneous adverse drug reactions. *Front Pharmacol.* 2020;11:969. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00969>
  
12. Chu MT, Chang WC, Pao SC, Hung SI. Delayed drug hypersensitivity reactions: molecular recognition, genetic susceptibility, and immune mediators. *Biomedicines.* 2023;11(1):177. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010177>
  
13. Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol.* [cited 2025 May 13] 2023;151(2):289-300.e4. doi:10.1016/j.jaci.2022.12.005
  
14. Thomson P, Hammond S, Naisbitt DJ. Pathology of drug hypersensitivity reactions and mechanisms of immune tolerance. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(11):1379–1390. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cea.14235>
  
15. Havrylyuk A, Zubchenko S, Lomikovska M, Kril I, Lishchuk-Yakymovych K, Pukalyak R, Chopyak V. The general trends of laboratory diagnostic of drug hypersensitivity reactions. *Alergia Astma Immunologia.* 2022;27(3):85–93. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://www.alergia-astma-immunologia.pl>
  
16. Salas M, Gossell-Williams M, Yalamanchili P, Dhingra S, Malikova MA, Aimer O, Junaid T. The use of biomarkers in pharmacovigilance: a systematic review of the literature. *Biomark Insights.* 2023;18:1–10. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/11772719231164528>
  
17. Copaescu AM, Trubiano JA. The assessment of severe cutaneous adverse drug reactions. *Aust Prescr.* 2022;45(2):43–48. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.010>
  
18. Wang L, Zhang J, Wang X, Xu Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to phenytoin: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(39):e39715. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039715>
  
19. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. 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.e5. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>
  
20. Vithana S, De Silva MHAD, Hewawitharana GP. A ten-year-old boy with antiepileptic drugs-induced DRESS syndrome. *Case Rep Pediatr.* 2020;2020:8837607. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8837607>
  
21. Trivedi A, Sharma S, Govindan R. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a paediatric patient taking zonisamide. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(4):231–234. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002387>

22. Hollingsworth P, Paci K, Evans M, Miedema J, Morrell DS. Alopecia universalis after drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Pediatr Dermatol.* 2020;37(5):947–949. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pde.14217>
  
23. Makino H, Tohyama M, Kawamura R, Takata Y, Osawa H, Onuma H. Fulminant type 1 diabetes caused by DIHS could be affected by the reactivation of HHV-6. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(11):e2024–e2030. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae058>
  
24. Ganeshanandan L, Lucas M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A complex interplay between drug, T cells, and Herpesviridae. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1127. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22031127>
  
25. Miyagawa F, Asada H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(4):2147. <https://doi.org/10.3390/ijms22042147>
  
26. Zhu H, Ren V. Immunopathogenic insights on preferential human herpesvirus-6 reactivation in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: A scoping review. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(4):388–398. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/12034754231177590>
  
27. Miyagawa F, Asada H. Chemokines in Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *Biomolecules* 2021, 11, 847. [cited 2025 May 13] <https://doi.org/10.3390/biom11060847>
  
28. Hsu YSO, Lu KL, Fu Y, Wang CW, Lu CW, Lin YF, et al. The Roles of Immunoregulatory Networks in Severe Drug Hypersensitivity. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2025 May 13];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.597761/full>
  
29. Rojas Mejía DV, Zwiener RD, Cardona Villa R, Ramírez LF, Silva Espinosa DL, Zancchi VA, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs in Latin America: The RACGRAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(4):322–331. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0497>
  
30. Ubukata N, Hashizume H, Nakatani E, Sasaki H, Miyachi Y. Risk factors and drugs associated with the development of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho database. *J Am Acad Dermatol.* 2024;91(3):573–575. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.05.053>
  
31. Perelló MI, de Maria Castro A, Nogueira Arraes AC, Conte S, Pedrazzi DL, Coelho Dias GA, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions: diagnostic approach and genetic study in a Brazilian case series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022;54(5):207–217. [acesso em 13 maio 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.193>

