

Avaliação da eficácia dos agentes biológicos utilizados para o tratamento da Síndrome de Dress refratária ao uso de corticosteroides: Uma revisão de escopo

Evaluation of the efficacy of biological agents used to treat Dress Syndrome refractory to corticosteroids: A scoping review

Evaluación de la eficacia de los agentes biológicos utilizados para tratar el Síndrome de Dress refractario a los corticosteroides: Una revisión del alcance

Recebido: 03/02/2025 | Revisado: 16/02/2025 | Aceitado: 17/02/2025 | Publicado: 21/02/2025

Trinnye Luizze Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil

E-mail: santosluizze@gmail.com

Walquiria da Silva Pedra Parreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-9798>

Centro Universitário de Valença, Brasil

E-mail: walquiriapparreira@gmail.com

Beatriz França Soares da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3468-2468>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: beatrizsoares09@hotmail.com

Mayara Costa Manso Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3649-7971>

Centro Universitário de Volta Redonda, Brasil

E-mail: mayara.cmm81@gmail.com

Giovana Cavalcante de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0653-9117>

Centro Universitário de Volta Redonda, Brasil

E-mail: giovanacs31@gmail.com

Bárbara Perini Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5878-9996>

Centro Universitário São Camilo, Brasil

E-mail: barbaraperinir@gmail.com

Leonardo Cortes de Aguiar Franco

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4736-2362>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: leo.cortes@me.com

Resumo

Pacientes portadores da Síndrome de Dress frequentemente apresentam resistência às terapias farmacológicas tradicionais, que incluem a utilização de corticosteroides e de pulsoterapia. Nas situações graves e recidivantes dessa síndrome, o uso de agentes biológicos tende a ser fortemente recomendado, permitindo-se a prevenção de possíveis desfechos deletérios. O presente estudo objetiva avaliar a eficácia dos agentes biológicos utilizados para a Síndrome de Dress refratária à corticoterapia. Para essa revisão de escopo, realizada através das plataformas PubMed e Science Direct, entre os anos de 2022 e 2025, os descritores eleitos foram “Drug Hypersensitivity Syndrome”, “Biological Products” e “Adverse Drug Event”. Os critérios de inclusão consistiram em (1) Avaliação do uso e da eficiência de agentes biológicos, (2) Análise do manejo da Síndrome de Dress refratária a corticoterapia, (3) Estudos que comparam o desempenho entre distintos agentes imunobiológicos, (4) Textos que abordaram o acompanhamento, seguimento e o manejo clínico e (5) Artigos em inglês e português. Os critérios de exclusão consistiram em inadequações ao tema, relatos de casos, editoriais, estudos com animais além de textos fora do limite temporal. Pacientes portadores de Dress grave que utilizaram agentes biológicos de forma precoce apresentaram redução de sintomas agudos letais, bem como redução do tempo de internação hospitalar e de desfechos deletérios associados à altas doses de corticoides. Os estudos demonstraram que comparativamente à população idosa, indivíduos jovens tendem a apresentar melhor prognóstico e resposta terapêutica. Recomendações acerca da interação e descontinuação entre tais terapias biológicas como tópicos controversos a serem elucidados através de novos estudos.

Palavras-chave: Síndrome de hipersensibilidade a medicamentos; Produtos biológicos; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

Abstract

Patients with Dress Syndrome often present resistance to traditional pharmacological therapies, which include the use of corticosteroids and pulse therapy. In severe and recurrent cases of this syndrome, the use of biological agents tends to be strongly recommended, allowing the prevention of possible deleterious outcomes. The present study aims to evaluate the efficacy of biological agents used for Dress Syndrome refractory to corticotherapy. For this scoping review, carried out through the PubMed and ScienceDirect platforms, between the years 2022 and 2025, the descriptors chosen were "Drug Hypersensitivity Syndrome", "Biological Products" and "Adverse Drug Event". The inclusion criteria consisted of (1) Evaluation of the use and efficiency of biological agents, (2) Analysis of the management of Dress Syndrome refractory to corticosteroid therapy, (3) Studies comparing the performance of different immunobiological agents, (4) Texts addressing monitoring, follow-up and clinical management and (5) Articles in English and Portuguese. The exclusion criteria consisted of inappropriateness to the topic, case reports, editorials, studies with animals and texts outside the time limit. Patients with severe Dress who used biological agents early showed a reduction in acute lethal symptoms, as well as a reduction in the length of hospital stay and deleterious outcomes associated with high doses of corticosteroids. The studies demonstrated that compared to the elderly population, young individuals tend to have a better prognosis and therapeutic response. Recommendations regarding the interaction and discontinuation of such biological therapies are controversial topics to be elucidated through new studies.

Keywords: Drug hypersensitivity syndrome; Biological products; Drug-related side effects and adverse reactions.

Resumen

Patients with Dress Syndrome often present resistance to traditional pharmacological therapies, which include the use of corticosteroids and pulse therapy. In severe and recurrent cases of this syndrome, the use of biological agents tends to be strongly recommended, allowing the prevention of possible deleterious outcomes. The present study aims to evaluate the efficacy of biological agents used for Dress Syndrome refractory to corticotherapy. For this scoping review, carried out through the PubMed and ScienceDirect platforms, between the years 2022 and 2025, the descriptors chosen were "Drug Hypersensitivity Syndrome", "Biological Products" and "Adverse Drug Event". The inclusion criteria consisted of (1) Evaluation of the use and efficiency of biological agents, (2) Analysis of the management of Dress Syndrome refractory to corticosteroid therapy, (3) Studies comparing the performance of different immunobiological agents, (4) Texts addressing monitoring, follow-up and clinical management and (5) Articles in English and Portuguese. The exclusion criteria consisted of inappropriateness to the topic, case reports, editorials, studies with animals and texts outside the time limit. Patients with severe Dress who used biological agents early showed a reduction in acute lethal symptoms, as well as a reduction in the length of hospital stay and deleterious outcomes associated with high doses of corticosteroids. The studies demonstrated that compared to the elderly population, young individuals tend to have a better prognosis and therapeutic response. Recommendations regarding the interaction and discontinuation of such biological therapies are controversial topics to be elucidated through new studies.

Palabras clave: Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos; Productos biológicos; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

1. Introdução

A Síndrome de Dress, também conhecida por Síndrome da Hipersensibilidade Induzida (SHI), é uma reação adversa cutânea a medicamentos (RACM) e potencialmente fatal (Criado et al., 2024). A abordagem terapêutica mais comum da SHI consiste na descontinuação do medicamento potencialmente culpado e no uso de corticosteroides, mas o aperfeiçoamento recente de novos fármacos e de terapias biológicas direcionadas trouxe perspectivas favoráveis para o manejo de pacientes com esta patologia (Melo et al., 2022).

Por não apresentar notificação compulsória, a real incidência da Síndrome de Dress permanece desconhecida (Criado et al., 2024). Ademais, muitos casos são subdiagnosticados ou não são tratados, conduzindo a uma falha nos sistemas de farmacovigilância (Kant, et al., 2024). As análises científicas têm comprovado que essa condição é mais prevalente em adultos, especialmente mulheres, embora possa atingir pessoas de todas as faixas etárias e sexos (Almeida Dornelas, 2023). Eventualmente, sugere-se a SHI ocorre em até 8 semanas após a primeira exposição frente a um agente agressor, com uma incidência que varia de 1/1.000 a 1/10.000, a depender do medicamento culpado, gerando uma taxa de mortalidade estimada em 10% (Wang et al., 2024).

Classicamente, os sintomas da SHI incluem febre, rash cutâneo, edema facial, eosinofilia, anormalidades hematológicas e envolvimento de múltiplos órgãos (Melo et al., 2022). Em grande parte das vezes, esse quadro clínico costuma surgir após o uso de medicamentos, incluindo sabidamente o grupo de anticonvulsivantes, como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital,

zonisamida e lamotrigina. Outras drogas também estão associadas ao desenvolvimento da Síndrome de Dress, incluindo fármacos como a dapsona, a sulfassalazina, o alopurinol e vancomicina (Hama et al., 2022).

Apesar das elucidações restritas para o norteamento de condutas em saúde específicas, os casos graves de reação adversa cutânea grave por eosinofilia tendem a ser refratários ao uso de terapias tradicionais que englobam a aplicação de corticoides, fato que contribui substancialmente para o desenvolvimento de maiores taxas de internação hospitalar e de morbimortalidade (James et al., 2024). Desse modo, demonstra-se a necessidade de maiores compreensões acerca da aplicação de estratégias alternativas para o manejo da Síndrome de Dress grave, incluindo o uso de agentes biológicos e os novos paradigmas insurgentes relacionados à imunopatogênese dessa condição (Gibson et al., 2023).

Por fim, compreendida a relevância da temática, sobretudo em função da inespecificidade encontrada na literatura no que tange ao manejo das reações adversas cutâneas graves através do uso de fármacos imunomoduladores, o objetivo do presente estudo consiste em analisar a eficácia dos agentes biológicos utilizados para o tratamento da Síndrome de Dress refratária a corticoterapia de primeira linha. Não obstante, objetiva-se também, analisar a relação direta sobre o custo benefício a longo prazo e os potenciais efeitos adversos relacionados ao uso desses agentes farmacológicos.

2. Metodologia

As revisões bibliográficas são importantes para se encontrar informações trazidas pela literatura (Snyder, 2021) e, neste estudo, realizou-se uma pesquisa de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos encontrados e qualitativa em relação às discussões sobre os artigos (Pereira et al., 2018).

Para elucidar a problemática levantada, o presente estudo delimita-se como uma revisão de escopo de literatura, fundamentada mediante o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses, em sua extensão para Scoping Reviews (PRISMA - ScR). Destaca - se que o texto em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas , sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e das questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com base nos objetivos e na questão norteadora de pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento dos resumos e das evidências apresentadas pelos textos selecionados.

A questão norteadora do estudo foi: "qual a eficácia dos agentes biológicos utilizados para o tratamento da Síndrome de Dress refratária ao uso de corticosteroides?". O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os anos de 2022 a 2025, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed) e ScienceDirect. Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), e selecionados para a composição da presente Revisão de Escopo foram: "Drug Hypersensitivity Syndrome", "Biological Products" e "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions".

Foram adotados como critérios de inclusão, uma busca por artigos que abordassem as seguintes temáticas: (i) avaliação do uso e da eficiência de agentes biológicos para o tratamento da Síndrome de Dress, (ii) recomendações científicas acerca do manejo da Síndrome de Dress refratária a utilização de corticosteroides, (iii) comparação entre o desempenho entre distintos agentes biológicos utilizados em pacientes portadores da Síndrome de Dress, (iv) textos que abordaram o acompanhamento, seguimento e o manejo clínico desses pacientes sob uso de agentes biológicos, (v) artigos escritos em língua portuguesa ou inglesa.

Além disso, incluiu - se para a constituição dessa Revisão Escopo as referências inclusas e anexadas ao total de artigos selecionados, correspondente a uma citação da própria revista em questão, (Melo et al., 2022), disponível em <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25492>. Não obstante, outras três referências inclusas e anexadas ao total de

artigos corresponderam a posicionamentos da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), sendo representadas pelas citações de (Chen, et al., 2023), disponível em <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-caracteristicas-das-reacoes-adversas-cutaneas-articulo-S2666275222003101>, (Criado et al., 2024), disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059624002071> e a referência de (Almeida Dornelas., 2023), utilizada para corroborar com a avaliação estatística relacionada a Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos (SHI), disponível em <https://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/repositorioitcc/article/view/4052>.

Em relação aos critérios de exclusão, foram rejeitados: (i) artigos fora do limite temporal estabelecido; (ii) relatos de casos; (iii) estudos com animais; (iv) artigos que não avaliaram o uso de imunomoduladores no curso de tratamento da Síndrome de Dress; (v) textos que avaliaram outras apresentações de farmacodermias, que não incluíssem a Síndrome de Dress e (vi) artigos escritos em línguas distintas do inglês e do português. Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe desempenharam a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 241 artigos. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à consistência metodológica e à adequação ao recorte temático de avaliação da eficácia do uso de agentes biológicos utilizados no tratamento da Síndrome de Dress refratária ao uso de corticosteroides.

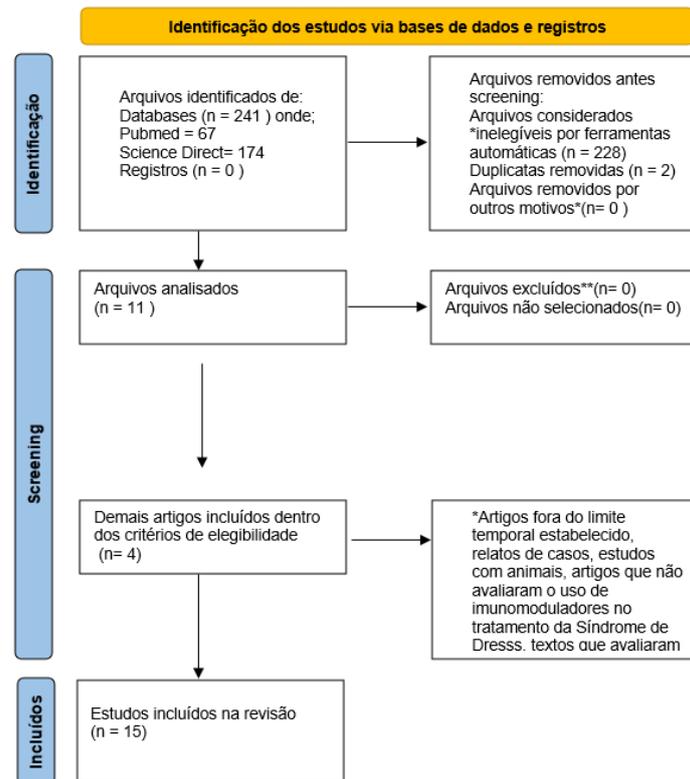
Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para o presente estudo. No caso, determinou-se que o autor foi (Criado et al., 2024).

3. Resultados e Discussão

Limitando-se o tempo de publicação para os últimos 3 anos artigos, 241 artigos foram obtidos para leitura na íntegra, sendo 67 artigos referentes ao PubMed e 174 artigos provenientes da plataforma ScienceDirect. Ao avaliar o material que não contemplou a temática e a perspectiva proposta pelo estudo, foram excluídos 228 artigos.

Após a exclusão de duplicatas, 11 artigos foram selecionados. Considerando os critérios de inclusão, e após uma leitura minuciosa dos resumos e dos textos selecionados, 15 artigos foram elencados para compor a amostra da presente revisão, conforme a Figura 1. Ao todo, 11 artigos selecionados, sendo 2 textos oriundos da plataforma PubMed e 9 artigos oriundos do ScienceDirect, além das 4 referências que foram adicionadas ao quantitativo final (Melo et al., 2022; Almeida Dornelas, 2023; Chen et al., 2023; Criado et al., 2024).

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



* Aplicação de filtro temporal para os últimos 3 anos.

** Aplicação dos filtros para a exclusão de textos de enciclopédias livres, editoriais capítulos de livros, artigos de conferências ou correspondências, relatos de caso e mini revisões, assim como textos com inadequação ao escopo desta revisão.

Fonte: Autores (2024).

No tocante ao idioma, os artigos gerados estavam predominantemente em língua inglesa e portuguesa. Os achados foram agrupados em três categorias, denominadas de (i) Fisiopatologia e manifestações clínicas da Síndrome de Dress (ii) Agentes farmacológicos de primeira linha (iii) Eficácia dos agentes biológicos utilizados após refratariedade à corticoterapia.

3.1 Fisiopatologia e manifestações clínicas da Síndrome de Dress

Em relação à imunopatogênese inicial dessa condição, há uma clara predominância das células T citotóxicas (CD8+) nas fases iniciais, enquanto que nas fases mais tardias de inflamação predominam as células (CD4+), Th1 e Th2. Durante esse processo, a ativação indireta de interleucinas, como a IL-33, estimula ação das células Th2, levando ao recrutamento de eosinófilos, que por fim determinam a liberação de grânulos e o dano tecidual sistêmico (Wang et al., 2022).

Este processo fisiopatológico destaca a relevância de se investigar terapias que possam interferir diretamente na cascata inflamatória onde atuam as células Th2 e nos marcadores associados à ativação eosinofílica (Kan et al., 2024). Por exemplo, o foco no bloqueio da IL-33 ou no controle da apoptose de queratinócitos poderia não apenas mitigar a gravidade de manifestações clínicas cutâneas, mas também reduzir significativamente o acometimento de órgãos internos, reforçando a necessidade de maior integração entre os avanços imunogenéticos e a prática clínica (Park et al., 2022).

Ao serem atraídas para a derme, as células CD8+ estimulam a apoptose de queratinócitos, permitindo a ocorrência de um insulto sistêmico, também por intermédio da ação de células como o interferon-gama (INF-), fator de necrose tumoral (TNF), IL-6 e IL-15 (James et al., 2024). Dentre os vários modelos clínicos que analisam a imunopatogênese da Dress refratária, acredita-se que a reativação da via JAK-STAT exerça um papel importante, especialmente por permitir a ativação descompensada da interleucina 5 (IL-5), que possivelmente desempenha um papel crítico na patogênese dos insultos graves dessa (RACM) (Chen et al., 2023).

Esta observação destaca o potencial de inibidores da JAK-STAT como uma opção terapêutica viável para controlar não apenas os sintomas agudos, mas também as recaídas subsequentes da DRESS (Kuang et al., 2023). O desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados poderia ajudar a validar essa hipótese e definir protocolos de uso cientificamente mais substanciais (Macy et al., 2023).

No que diz respeito ao processo patogênico da Síndrome de Dress, a história natural da doença aponta para um curso inicial agudo de sintomatologia inespecífica, recorrente e heterogênea (Melo et al., 2022). Dentre as possíveis características que os indivíduos portadores dessa doença podem apresentar, enquadram-se a linfadenopatia, a astenia, a febre persistente e o rash cutâneo (Chen et al., 2023). Alguns pacientes também podem evoluir com apresentações mais graves da doença, que geralmente estão associadas à disfunção hepática, injúria renal e dano cardiovascular, geralmente representado por miocardite ou pericardite (Kan et al., 2024).

Pacientes com SHI sabidamente também podem evoluir, embora com menor frequência, com disfunções pancreáticas, colite e colangite, meningoencefalite e acometimento tireoidiano (Macy et al., 2023). Existem, não obstante, comprovações científicas que também sustentam o potencial dessa condição de desencadear lesão em outros órgãos alvo, incluindo a mucosa estomacal, baço e pulmão - especialmente sensibilizado após a utilização primária de minociclina (Criado et al., 2024).

Wang e coautores sugerem que a SHI se torna potencialmente indutora de morbidade ao desencadear o risco de sequelas autoimunes sistêmicas, mesmo após anos da resolução aguda do quadro (Wang et al., 2024). Fundamentalmente, isso se deve a uma patogênese complexa e ainda pouco esclarecida. As evidências apontam que em relação aos casos pediátricos, cerca de 11% das crianças diagnosticadas com Dress podem desenvolver a longo prazo alterações autoimunes, representadas principalmente pelo hipotireoidismo (Yaytokgil et al., 2024).

Dentre a vasta gama de apresentações clínicas que estão associadas à Dress, destaca-se o exantema maculopapular como o sinal clínico mais comum, geralmente em progressão craniocaudal e poupando as palmas das mãos e dos pés (Criado et al., 2024). Muito embora o envolvimento de mucosas também possa ocorrer, aproximando a SHI de outras farmacodermias como a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e Síndrome de Steven Johnson (SSJ), este envolvimento é primariamente não hemorrágico (López et al., 2024). Eventualmente, a população pediátrica é mais suscetível à apresentação dermatológica morbiliforme, que geralmente cursa com a ausência de edema facial (Yaytokgil et al., 2024).

Chen e colaboradores, assim como Criado e coautores sugerem que, não raramente, alguns pacientes com Dress podem apresentar um quadro de pustulose associada ao eritema multiforme ou morbiliforme - fator considerado confundidor de diagnóstico, tendo em vista a semelhança clínica com outras patologias, como a PEGA (Pustulose Exantemática Generalizada Aguda) (Chen et al., 2023). Nessas situações onde o curso de apresentação clínica se revela incomum, envolvendo a presença de pústula, bolhas ou vesículas estéreis, recomenda-se a utilização da histopatologia como ferramenta essencial para avaliação e diagnóstico (Criado et al., 2023).

Existe uma clara relação entre a Síndrome de Dress e o uso primário de determinados medicamentos (Park et al., 2022). A literatura científica destaca que fármacos como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, dapsona, sulfasalazina, alopurinol e vancomicina estão sabidamente associados ao desenvolvimento dos casos de SHI (Wang et al., 2022). Na história natural da Síndrome da Hipersensibilidade Eosinofílica, Gibson e colaboradores sugerem que os antibióticos costumam deflagrar uma reação multissistêmica cerca de 14 dias após a sua exposição inicial, enquanto que medicações como o alopurinol e os anticonvulsivantes possuem maior latência, muito embora estejam diretamente associados às formas de acometimento grave dessa condição (Gibson et al., 2024).

Gibson e colaboradores, ao corroborarem com os Critérios Diagnósticos Japoneses de Reações Adversas Graves e com o Registro Europeu de Reações Adversas Cutâneas Graves a Medicamentos e Coleta de Amostras Biológicas (RegiSCAR),

também demonstraram que a Dress pode ser ocasionada após a exposição frente a outros agentes agressores, incluindo a reativação do Herpesvírus Humano (HHV-6), do Citomegalovírus (CMV) e do Epstein Barr Vírus (EBV). Estima-se que até 80% dos pacientes com SHI testam positivo para exposição do HHV-6, HHV-7 ou EBV, demonstrando que a reativação viral contribui de forma significativa para o curso dessa condição (Gibson et al., 2024). Os estudos também demonstraram que comparativamente à população idosa, indivíduos jovens tendem a apresentar melhor prognóstico e resposta terapêutica frente ao insulto ocasionado pela Dress (Criado et al., 2024).

De acordo com James e colaboradores, a Síndrome de Dress se categoriza como uma reação de hipersensibilidade tardia grave ocasionada a partir de uma resposta aberrante frente às células T, fato diretamente associado à predisposição genética prévia (James et al., 2024). Acredita-se que os mecanismos genéticos que determinam a apresentação da SHI estão associados a apresentação do complexo principal de histocompatibilidade (HLA) de células apresentadoras de antígenos. Dessa forma, a literatura sugere que o HLA B*5801 está associado à Dress associada ao alopurinol, principalmente em indivíduos chineses, enquanto que o complexo de histocompatibilidade HLA B*5701 está associado ao abacavir em pacientes caucasianos, e por conseguinte os complexos HLA-B*13:01 e a HLA-B*32:01 se associam, respectivamente, à dapsona e à vancomicina (Hama et al., 2022).

Nesse contexto, Kan e colaboradores apontam que variantes clínicas da Síndrome de Dress são determinadas pelo polimorfismo genético presente nessa condição, sobretudo devido à presença de mutações nas enzimas de detoxificação (Kan et al., 2024). Os estudos demonstraram que as populações taiwanesa, japonesa e malaia apresentaram em comum uma variação genética que reduz a excreção de fenitoína, que permite especificamente o desenvolvimento da SHI associada a essa medicação. Eventualmente, pacientes chineses com predisposição genética e quadro de disfunção renal, quando expostos ao alopurinol, possuem maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda por acúmulo de metabólitos tóxicos dessa medicação (Criado et al., 2024).

3.2 Agentes farmacológicos de primeira linha

Embora os corticosteroides sejam amplamente aceitos como a base do manejo inicial, o risco de efeitos colaterais graves, como insuficiência adrenal e de disfunções metabólicas, exige uma abordagem cautelosa (James, et al., 2024). Isso enfatiza a importância de combinar o tratamento com poupadores de corticoides para minimizar a exposição prolongada desses agentes farmacológicos (Hama et al., 2022).

Entretanto, em virtude da reativação da via JAK-STAT, alguns pacientes podem cursar com um quadro de Dress refratária ao uso de corticoides, apresentando exacerbações clínicas durante o uso dessa terapia, ou mesmo ao longo do desmame gradual ou após a retirada completa dessa medicação (Gibson et al., 2023). Nessas situações de difícil controle, os trabalhos científicos sugerem a necessidade do uso de terapias farmacológicas alternativas, como a pulsoterapia com metilprednisolona, (Macy et al., 2023).

Os dados sobre ciclosporina reforçam que seu uso pode ser uma alternativa válida para pacientes com contraindicações sustentadas à corticoterapia, mas é necessário monitoramento rigoroso devido ao potencial de toxicidade renal e hepática (Almeida Dornelas, 2023). O impacto clínico deste agente é particularmente promissor em pacientes com envolvimento multissistêmico (Park et al., 2022).

Sabidamente, o uso prolongado de corticoides pode estar associado ao desenvolvimento de efeitos adversos, incluindo o aumento do risco cardiovascular, o aumento da sensibilidade frente à infecções oportunistas e uma maior chance de desenvolvimento de disfunções endócrinas, incluindo o estado cushingoide e a insuficiência adrenal secundária (Kuang et al., 2023). Em vigência disso, recomenda-se a utilização de agentes poupadores de corticóides nos casos graves de Dress (James et al., 2024).

Uma vasta gama de intervenções alternativas podem ser aplicadas nos casos de RACM refratária ao uso de corticoides (Melo et al., 2022). Dentre os inibidores da calcineurina, o uso da ciclosporina se revelou como uma estratégia crucial para o controle da eosinofilia induzida pela Dress (Almeida Dornelas, 2023). A partir dessa análise, os estudos demonstraram que mediante o uso de uma dose diária de 2-5 mg/kg/dia, por cerca de 16 dias, essa medicação propicia a redução da hospitalização e da recidiva pacientes portadores dessa condição clínica, quando comparada ao uso da metilprednisolona (Park et al., 2022).

Wang e coautores e Criado e colaboradores sustentam que paralelamente ao uso da ciclosporina, existem fortes recomendações na literatura que sugerem o uso do micofenolato de mofetila (MMF) como uma opção adjuvante durante a remissão da Dress, sobretudo devido ao seu desempenho na redução da atividade linfocitária (Wang et al., 2024). Apesar dos seus conhecidos efeitos colaterais que envolvem distúrbios gastrointestinais, hematológicos e geniturinários, os estudos demonstraram que comparativamente a outros imunossuppressores, o MMF tende a ser melhor tolerado (Criado et al., 2024).

Ainda em relação aos imunossuppressores poupadores de corticoides, e ciclofosfamida também pode ser utilizada nos casos de Dress grave, tendo em vista a sua forte contribuição para a redução inflamatória a partir da inibição da atividade de citocinas e das células T reguladoras (Kan et al., 2024). Apesar da falta de ensaios clínicos que demonstrem a real segurança dessa medicação, Wang e colaboradores demonstraram que o seu uso apresenta fortes benefícios na SHI com envolvimento renal grave ou miocardite potencialmente fatal (Wang et al., 2022).

3.3 Eficácia dos agentes biológicos após refratariedade à corticoterapia

A avaliação imunogenética tem ganhado espaço para a avaliação dos casos de Dress refratária à corticoterapia. Dentre os destaques de agentes imunobiológicos utilizados para essa condição, evidencia-se o uso dos inibidores da interleucina 5 (melolizumab e benralizumab) e inibidores da interleucina 5-R (reszilumab) (Gibson et al., 2024). Mesmo assim, Criado e colaboradores sustentam que nenhuma das medicações representantes da classe de inibidores de interleucinas 5 apresentou maior superioridade para o manejo da RACM, embora maiores avaliações científicas sejam necessárias (Criado et al., 2024).

Em relação aos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF- α), os estudos demonstraram que o uso de etanercepte pode ser útil quando indicado nos casos graves de prurido intenso e mucosite, ou nos quadros em que comprovadamente a reativação do HHV-6 possui associação direta com a exacerbação letal dessa doença (López et al., 2024). Wang e colaboradores, analisaram que dentre os inibidores do fator da TNF- α , o infliximab se revelou útil para o controle do prurido grave desencadeado após exposição à carbamazepina. Eventualmente, nos casos de Dress que se assemelha clinicamente à NET, o uso do etanercepte apresentou boa eficácia, principalmente associada com a melhora das erupções cutâneas graves (Wang et al., 2024).

Recentemente, o uso de inibidores da IL-4 e IL-13 na Dress grave tem ganhado maior notoriedade (Kuang et al., 2023). Gibson e coautores, assim como Criado e colaboradores sustentam que o principal representante dessa classe é o Dupilumab, um anticorpo monoclonal humano, geralmente utilizado em monoterapia em doses de ataque de 600 mg e de manutenção com 300 mg (Gibson et al., 2023). As análises clínicas associadas a essa medicação sugeriram que a terapia sustentada com esse fármaco apresenta boa eficácia quando tolerada, tendo em vista que permite-se uma rápida descontinuação da prednisolona e a redução de desfechos como o tempo de internação hospitalar e a readmissão (Criado et al., 2024).

Apesar dos níveis de tolerância registrados na literatura, o uso do Dupilumab, o uso dessa medicação também pode ocasionar efeitos adversos, sendo os mais conhecidos a presença de inflamação no local de sua administração e o eventual risco de conjuntivite, embora essas reações sejam aparentemente mais frequentes durante o início do tratamento (Hama et al., 2022). Não obstante, os estudos também revelaram que eventualmente, os pacientes que fazem o uso dessa medicação podem estar suscetíveis ao aumento transitório do número de eosinófilos, apesar de mais dados serem necessários para avaliar esse desfecho com maior precisão (Kan et al., 2024).

Wang e colaboradores, também avaliaram o uso dos inibidores da IgE como tratamento para Dress refratária às terapias farmacológicas tradicionais. Na análise proposta por esse estudo, foi possível observar que em um estudo retrospectivo que analisou 14 pacientes com Dress e baixa resposta ao uso de corticoides, o uso do omalizumabe em injeções de 300 mg, a cada 2 semanas por 6 semanas, se revelou útil na SHI letal, de forma que o desfecho foi positivo para a redução dos sintomas agudos graves, permitindo a redução das doses de corticosteroides (Wang et al., 2022).

Por fim, os inibidores da Janus quinase (JAK) tem desempenhado um papel importante para o controle da Dress grave e recidivante, especialmente por inibir a produção de interleucinas inflamatórias como a IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (Yaytokgil et al., 2024). Apesar da ausência de ensaios clínicos robustos que documentem com maior profundidade os benefícios do uso do Tofacitinibe como representante dessa classe medicamentosa, os estudos realizados até o momento foram consideráveis favoráveis ao uso dos inibidores da JAK-STAT, especialmente em pacientes com Dress que cursam com disfunções miocárdicas e choque cardiogênico (Wang et al., 2024).

Apesar de algumas recomendações científicas apoiarem o uso individualizado do metotrexato, da azatioprina e do tacrolimus na RACM grave, as evidências clínicas têm sugerido que o uso dessas medicações se restringe a evitar o uso deliberado de doses substancialmente maiores de corticoides (James, et al., 2024). Os achados indicam que em casos sistemicamente refratários ao uso dessas terapias, a utilização precoce e bem indicada de agentes imunobiológicos tende a evitar a piora da progressão da SHI, reduzindo os efeitos adversos associados às terapias tradicionais (Park et al., 2022).

4. Considerações Finais

Por fim, destaca-se a importância dos agentes biológicos como terapias alternativas para a Síndrome de Dress, tendo em vista os benefícios associados para a redução da morbimortalidade associada a essa condição clínica. Apesar de tais benefícios, o uso de tais novos alvos terapêuticos deve ser individualizado, de forma que os efeitos adversos dessas medicações sejam melhores compreendidos. Os estudos analisados apontaram que o uso de altas doses de corticoides representa um grande desafio no manejo da Síndrome da Hipersensibilidade Induzida por Medicamentos. Apesar do alto custo ainda associado à aplicação de imunobiológicos, os benefícios dessa terapia têm se revelado promissores, especialmente no que tange ao controle de sintomas recidivantes e potencialmente deletérios.

Devido ao acometimento sistêmico ocasionado pela SHI, pacientes portadores dessa condição devem ser abordados por equipes multidisciplinares, que envolvam a atuação de diferentes especialistas, incluindo dermatologistas, nefrologistas, hepatologistas, cardiologistas e pneumologistas, tendo em vista que não existe paralelismo entre as reações adversas cutâneas e o dano substancial em diferentes órgãos. Ademais, os estudos avaliados corroboram ao sugerir a necessidade de maiores elucidações científicas acerca da imunopatogênese das RACMs para o aperfeiçoamento das atuais terapias, bem como produção de novos outros agentes biológicos que possam contribuir para a descontinuação de medicamentos que apresentam falha constante enquanto utilizados como terapias tradicionais.

As principais limitações do presente estudo remetem ao tamanho amostral e ao curto período de seguimento dos pacientes dos artigos incluídos nesta revisão. Em decorrência disso, optou-se por uma revisão de escopo com o intuito de abarcar o maior número possível de estudos, e conseqüentemente, uma maior população analisada. Além disso, constatamos insuficiência de dados consistentes e consenso sobre o limiar de toxicidade aceitável desses agentes biológicos, bem como ausência de robustez por parte dos ensaios clínicos acerca da decisão de descontinuação de tais terapias.

Em relação às perspectivas futuras, espera-se que mais estudos sobre o uso de agentes biológicos em pacientes portadores de Dress grave sejam realizados, a fim de se permitir que lacunas que limitam os atuais protocolos terapêuticos sejam solucionadas. À medida que essa abordagem terapêutica e outras terapias direcionadas à SHIM continuam a se expandir, torna-se mais evidente a importância de se ofertar um cuidado multidisciplinar aos pacientes, objetivando-se a prestação de uma melhor

assistência em saúde, e permitindo-se que os avanços da imunopatogênese dessa condição seja capaz de gerar benefícios clínicos de sobrevida e de redução de desfechos circunstancialmente graves.

Referências

- Chen, X., Hu, L., Xiao, Z., Wu, H., Chen, A., & Yu, R. (2023). Características das reações adversas cutâneas a medicamentos, especialmente em relação ao período de incubação, com base em pacientes hospitalizados. *Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)*, 98(2), 227-232.
- Almeida Dornelas, D. B. (2023). Síndrome de dress, principais conceitos clínicos. *Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso*.
- Melo, M. E. F., Porfiro, C. A., Dantas, L. A., Neto Filho, M. A., Triches, C. M. F., & dos Santos, J. S. G. (2022). Principais classes farmacológicas relacionadas à farmacodermia. *Research, Society and Development*, 11(2), e8011225492-e8011225492.
- Gibson, A., Deshpande, P., Campbell, C. N., Krantz, M. S., Mukherjee, E., Mockenhaupt, M., & Phillips, E. J. (2023). Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(2), 289-300.
- Hama, N., Abe, R., Gibson, A., & Phillips, E. J. (2022). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(5), 1155-1167.
- James, F., Goh, M. S., Vogrin, S., Ng, I., Douglas, A. P., Holmes, N. E., & Trubiano, J. A. (2024). The Australasian Registry for Severe Cutaneous Adverse Reactions (AUS-SCAR)—Providing a roadmap for closing the diagnostic, patient, and healthcare gaps for a group of rare drug eruptions. *World Allergy Organization Journal*, 17(8), 100936.
- Kan, A. K. C., Tang, W. T., & Li, P. H. (2024). Helper T cell subsets: Development, function and clinical role in hypersensitivity reactions in the modern perspective. *Heliyon*, 10(9).
- Kuang, F. L., Khoury, P., Weller, P. F., Wechsler, M. E., & Klion, A. D. (2023). Biologics and hyper eosinophilic syndromes: knowledge gaps and controversies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(9), 2666-2671.
- López, E., Cabrera, R., & Lecaros, C. (2024). Anais Brasileiros de. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 99(4).
- Macy, E., Trautmann, A., Chiriach, A. M., Demoly, P., & Phillips, E. J. (2023). Advances in the understanding of drug hypersensitivity: 2012 through 2022. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(1), 80-91.
- Park, B. C., Stone, C. A., Dewan, A. K., & Johnson, D. B. (2022). Hypersensitivity reactions and immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: approaches, mechanisms, and models. *Immunology and Allergy Clinics*, 42(2), 285-305.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Yaytokgil, Ş. B., Selmanoglu, A., Celik, I. K., Emeksiz, Z. Ş., Ginis, T., Karaatmaca, B., & Misirlioglu, E. D. (2024). Evaluation of the frequency and characteristics of drug hypersensitivity reactions in hospitalized children: Real life-cohort study. *World Allergy Organization Journal*, 17(4), 100893.
- Wang, C. W., Divito, S. J., Chung, W. H., & Hung, S. I. (2022). Advances in the pathomechanisms of delayed drug hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics*, 42(2), 357-373.
- Wang, S., Kang, Y., He, C., & Jin, H. (2024). The systemic treatments for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) beyond corticosteroids. *World Allergy Organization Journal*, 17(8), 100935.