

Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): desafio no diagnóstico e tratamento

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a diagnostic and treatment challenge

Dina Larissa Capelasso da Costa¹, Débora Mutti de Almeida Monteiro¹,
Thabata Chiconini Faria¹, Ana Flavia Faria de Camargos¹, Veridiana Aun Rufino Pereira¹,
Maria Elisa Bertocco Andrade¹, Fátima Rodrigues Fernandes¹

RESUMO

Introdução: A reação a medicamentos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) trata-se de uma doença grave, sendo sua gravidade relacionada ao grau de acometimento visceral, e sua taxa de mortalidade de cerca de 10%. Seu diagnóstico é desafiador, e a utilização do escore RegiSCAR como ferramenta facilita a formação deste diagnóstico. **Objetivo:** Analisar os aspectos clínicos, laboratoriais, evolução e classificação dos casos segundo o RegiSCAR dos pacientes internados no serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com o diagnóstico de DRESS. **Método:** Trata-se de um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários de pacientes atendidos no período entre janeiro de 2006 a janeiro de 2020. **Resultados:** Neste estudo verificou-se maior prevalência do sexo feminino, e a DRESS acometeu principalmente adultos e idosos, tendo como comorbidades mais frequentes as doenças cardiovasculares. Dos sintomas clínicos, 69,2% dos pacientes apresentava febre, e a alteração laboratorial mais encontrada foi a presença de eosinofilia. A lesão cutânea mais frequente foi o exantema maculopapular, e os medicamentos, os anticonvulsivantes. O tempo prévio de uso do medicamento foi de 2,1 semanas, e todos os pacientes receberam corticoide sistêmico como tratamento principal, e 3 pacientes fizeram uso da imunoglobulina humana como tratamento adicional. A mortalidade foi de 7% na fase aguda, e 14% por causas secundárias. **Conclusão:** A DRESS é uma síndrome complexa grave e potencialmente fatal, cujo diagnóstico é desafiador. O uso do escore preconizado pelo RegiSCAR demonstrou ser importante auxílio na confirmação do diagnóstico e na diferenciação de outras doenças. A mortalidade encontrada destaca a gravidade da doença. Reconhecer e excluir a droga implicada e iniciar um tratamento precoce permite maior chance de sobrevivência para estes pacientes.

Descritores: Eosinofilia, anticonvulsivantes, hipersensibilidade a drogas, síndrome de hipersensibilidade a medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a serious disease. Its severity is related to the degree of visceral involvement and its mortality rate is approximately 10%. Diagnosis is a challenge, although RegiSCAR scores can facilitate the process. **Objective:** To analyze clinical and laboratory data, clinical course, and classify cases according to RegiSCAR scores among patients diagnosed with DRESS who were admitted to the Allergy and Immunology service of the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. **Method:** This retrospective study analyzed the medical records of patients seen between January 2006 and January 2020. **Results:** There was a higher prevalence of women, with DRESS mainly affecting adults and older adults; cardiovascular diseases were the most frequent comorbidity. The most common clinical symptom was fever (69.2%), while the most common laboratory finding was eosinophilia. The most frequent skin lesion was maculopapular rash, and anticonvulsants were the main prescribed drug class. The drug was used for a mean of 2.1 weeks, and all patients received systemic corticosteroids as the main treatment. Human immunoglobulin was used as an additional treatment in 3 patients. Mortality was 7% in the acute phase and 14% due to secondary causes. **Conclusion:** DRESS is a severe, complex, and potentially fatal syndrome whose diagnosis is challenging. RegiSCAR scores helped confirm diagnosis and differentiate it from other diseases. The disease's mortality highlights its severity. Recognizing and excluding the implicated drug and initiating early treatment led to a greater chance of survival for these patients.

Keywords: Eosinophilia, anticonvulsants, drug hypersensitivity, drug hypersensitivity syndrome.

1. Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Programa de Especialização Médica em Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 29/04/2023, aceito em: 28/06/2023.

Arq Asma Alerg Imunol. 2023;7(2):163-70.

Introdução

A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) é uma farmacodermia grave caracterizada por exantema, febre, leucocitose com eosinofilia e/ou linfocitose atípica, aumento de linfonodos, e disfunção renal e/ou hepática. A incidência da síndrome é de 1 em 1.000 a 1 em 10.000 exposições a medicamentos^{1,2}. Sua gravidade está frequentemente relacionada ao grau de acometimento visceral e à sua mortalidade, cuja taxa é de cerca de 10%, sendo de vital importância o reconhecimento da síndrome para tratamento específico precoce³.

A patogênese é parcialmente desconhecida e com diferentes mecanismos envolvidos, incluindo defeitos de desintoxicação que levam à formação de metabólitos reativos e subseqüentes reações imunológicas, acetilação lenta e reativação viral, como o do herpes vírus humano 6 (HHV-6)⁴.

Os sintomas de DRESS iniciam-se em média após duas semanas da administração do medicamento. As características clínicas da doença incluem acometimento de múltiplos órgãos e frequentemente sinais de piora clínica como febre, exantema, disfunção renal e hepática ocorrendo mesmo após descontinuação da droga implicada^{4,5}. As medicações mais implicadas são os anticonvulsivantes e alopurinol, e o principal tratamento consiste em suspender a droga suspeita e o uso de corticoide sistêmico⁶.

O diagnóstico é desafiador, considerando-se que a multiplicidade de sinais e sintomas pode ser encontrada em outras doenças graves com características semelhantes. Assim, foi desenvolvido por um grupo de estudo internacional denominado RegiSCAR (*Registry of severe cutaneous adverse reactions*), um escore de pontos para definição diagnóstica que se baseia no quadro clínico e dados complementares (laboratoriais/histopatológicos), permitindo a classificação como casos definitivos, prováveis, possíveis ou não caso^{2,4,6} (Tabela 1).

Objetivo

Este trabalho tem como objetivo analisar os dados clínicos, laboratoriais, evolução e classificação dos casos suspeitos de DRESS, segundo os critérios do RegiSCAR, de pacientes internados no serviço de Alergia e Imunologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com suspeita deste diagnóstico.

Tabela 1

Critérios para potenciais casos de DRESS segundo o RegiSCAR

1. Hospitalização
2. Suspeita de reação relacionada a fármaco
3. Exantema agudo
4. Febre > 38 °C
5. Hipertrofia de linfonodos em pelo menos 2 sítios
6. Envolvimento de pelo menos um órgão interno
7. Anormalidades no hemograma
 - Linfocitose abaixo ou acima dos limites laboratoriais
 - Eosinofilia acima dos limites laboratoriais
 - Plaquetas abaixo dos limites laboratoriais

DRESS = reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

RegiSCAR = *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*.

Fonte: Kardaun SH, et al.⁴.

Casuística e métodos

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, retrospectivo e prospectivo por meio de análise de prontuários e banco de dados dos pacientes. Foram incluídos no estudo pacientes de todas as faixas etárias, com suspeita de diagnóstico de DRESS e que após a aplicação do escore para classificação de DRESS (RegiSCAR) foram considerados como possível, provável ou caso definitivo de DRESS, atendidos no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Francisco Morato de Oliveira, no período entre janeiro de 2006 a janeiro de 2020. Os pacientes foram analisados de acordo com a idade, gênero, droga implicada, presença de febre, eosinofilia periférica (> 500), presença de linfócitos atípicos, envolvimento de outros sistemas, envolvimento cutâneo, tratamento realizado, complicações/sequelas e mortalidade.

Após a coleta, os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, sendo apresentadas as frequências absoluta e relativa de cada variável coletada, e posteriormente realizada comparação com a literatura.

Este trabalho foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual – SP, segundo protocolo N° 25595419.9.0000.5463, tendo sido aprovado de acordo com o parecer consubstanciado N° 4.067.426,

de 03 de junho de 2020. Como os dados para confecção da pesquisa foram obtidos de prontuários, e o anonimato dos participantes foi preservado, não foi necessária assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo CEP.

Resultados

Nesta série de casos, encontramos um total de 57 pacientes com suspeita de DRESS, e após a aplicação do escore de classificação de DRESS (RegiSCAR), através dos dados clínicos e laboratoriais presentes nos prontuários, 5 pacientes foram classificados como não caso e excluídos, e 52 pacientes foram classificados como: 19 possíveis, 19 prováveis e 14 definitivos.

Dos 52 pacientes analisados, encontramos uma variação da faixa etária de 5 a 89 anos, com uma média de idade de 54,9 anos, e mediana de 61 anos, com o maior acometimento de DRESS nas faixas etárias acima de 45 anos e idosos (Figura 1).

Em relação ao sexo, houve frequência maior do sexo feminino, com 27 (52%) pacientes do sexo feminino, e 25 (48%) dos pacientes do sexo masculino. Sobre as comorbidades apresentadas pelos pacientes, 42 pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades associadas, sendo a mais encontrada a doença cardiovascular em 44,2% dos pacientes, seguida das endocrinopatias em 38,4%, neoplasias atuais em 21,1%, nefropatias em 13,4%, atopias em 7,6%, doença reumatológica em 5,7%, doença psiquiátrica em 5,7%, epilepsia em 3,8%, e doença intestinal crônica em 1,9% (Tabela 2).

Cinquenta e um pacientes tinham os exames laboratoriais descritos no prontuário, com as seguintes alterações: eosinofilia em 74,5%, leucocitose com atipia em 19,6%, disfunção hepática em 66,7%, e disfunção renal em 36,7%.

Na avaliação de comprometimento sistêmico, dos 52 pacientes, 36 (69,23%) apresentavam febre. Cinquenta e um pacientes tinham os exames laboratoriais descritos no prontuário, com as seguintes alterações: eosinofilia em 74,5%, leucocitose com atipia em 19,6%, disfunção hepática em 66,7% e disfunção renal em 36,7%. Dos pacientes analisados, 72,4% apresentava diminuição de imunoglobulinas durante o episódio de DRESS (Tabela 3).

Em relação ao acometimento cutâneo, 39 pacientes apresentavam manifestações, sendo o exantema maculopapular o mais prevalente (74,4%), seguido de eritrodermia descamativa em 12,8%, exantema bolhoso em 5,1%, exantema pustulose em 5,1%, e manchas eritematosas violáceas em 2,6% (Figura 2).

Em relação à medicação associada à síndrome, 40 pacientes apresentaram uma classe medicamentosa como causa suspeita, sendo os anticonvulsivantes os mais implicados (17), seguidos dos antibióticos (15), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (4), inibidor da xantina oxidase (2), antiretroviral (1), e minociclina (1). Quando analisamos os usos isolados e concomitantes de classes de medicamento, a classe mais prevalente foi a de antibióticos, e dentre eles o mais encontrado foi o grupo de betalactâmicos (Tabela 4). O tempo médio de uso prévio da droga suspeita foi 2,1 semanas. No tratamento, associado

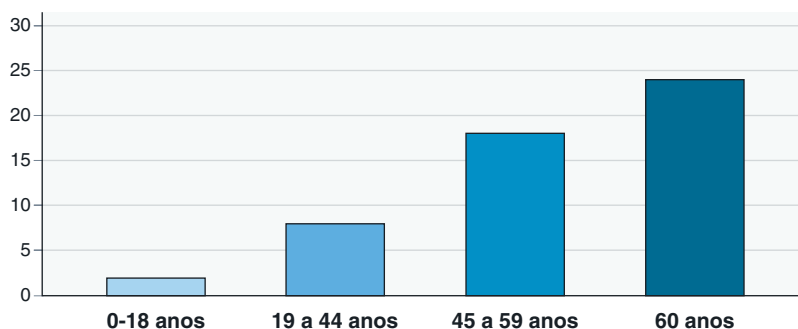


Figura 1

Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária

Tabela 2

Análise das comorbidades dos pacientes

Comorbidades		N	%
Doença cardiovascular	HAS	18	34,6%
	Arritmia	1	1,9%
	HAS + Arritmia	2	3,8%
	HAS + IC	1	1,9%
	HAS + Dislipidemia	1	1,9%
Endocrinopatias	<i>Diabetes mellitus</i> (DM)	11	21,1%
	Hipotireoidismo	3	5,7%
	DM + Hipotireoidismo	6	11,5%
Neoplasia	Neoplasia cerebral	8	15,3%
	Outras neoplasias	3	5,7%
Nefropatia		7	13,4%
Atopias		4	7,6%
Reumatológicas		3	5,7%
Psiquiátricas		3	5,7%
Epilepsia		2	3,8%
Doença gastrointestinal crônica		1	1,9%

HAS = hipertensão arterial sistêmica, IC = insuficiência cardíaca.

à retirada das drogas suspeitas, todos os pacientes receberam corticosteroides. Apenas três pacientes receberam imunoglobulina intravenosa associada ao tratamento com corticoide.

Dos pacientes analisados que evoluíram para óbito, 4 destes (7%) foram a óbito na fase aguda devido à DRESS, e 8 (14%) pacientes faleceram posteriormente por causas secundárias (Figura 3). Todos estes pacientes apresentavam uma ou mais comorbidades associadas ao quadro de DRESS.

Durante seguimento clínico, em 12 pacientes houve programação de realização de *patch test* para investigação da droga suspeita, porém somente 3 (5,7%) seguiram com a realização do teste, sendo confirmada a droga em 2 pacientes, 1 positivo para

Tabela 3

Alterações laboratoriais dos pacientes analisados

Achados laboratoriais	%
Lecucocitose com atipia	19,6
Eosinofilia	74,5
Alterações hepáticas	68
Alterações renais	66,7
Redução de imunoglobulinas	Total: 72,4 IgM: 51,7 IgG: 24,1 IgA: 17,2

Tabela 4

Análise dos medicamentos associados aos casos de DRESS

Classe de medicamentos	Medicamentos	N
Anticonvulsivantes (17)	Fenitoina	6
	Carbamazepina	6
	Fenobarbital	2
	Outros	5
Antibióticos (15)	Betalactâmicos	18
	Sulfa	3
	Outros	5
AINEs (4)	Dipirona	11
	Outros	4
Inibidor da xantina oxidase		2
Outros medicamentos isolados		2
Antibióticos + AINEs		9
Outras associações de duas ou mais drogas		3

AINEs = anti-inflamatórios não esteroides.

DRESS = reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

carbamazepina e 1 para amoxicilina, o terceiro paciente apresentou teste negativo para a droga suspeita.

Discussão

Neste presente trabalho, encontramos 36,5% de possíveis casos, 36,5% de prováveis casos, e 27% de casos definitivos. Cacoub e cols. encontraram em seu estudo 20% de possíveis casos, 45% de prováveis casos, e 27% de casos definitivos. Já Kardaun e cols. encontraram 56 possíveis casos, 59 prováveis casos, 59 casos definitivos. A variação na classificação pode ser justificada pelo diagnóstico ser dependente do conhecimento médico. Grande parte dos médicos não está familiarizada com a DRESS, o que introduz um risco à notificação e à investigação laboratorial precoce, uma vez que algumas alterações laboratoriais são relevantes durante os primeiros dias da reação. Além disso, o reconhecimento da síndrome e a coleção completa de suas características clínicas e laboratoriais são frequentemente complexas, o que pode levar a uma confusão e atraso no diagnóstico^{1,4}.

A faixa etária encontrada foi de 5 a 89 anos, com uma média de idade de 54,98 anos, e, destes, 52% era do gênero feminino. Segundo Cabaña e cols., a DRESS também pode ocorrer em crianças, entretanto a maioria dos casos ocorre em adultos e não apresenta predileção pelo sexo⁹. Contudo, Kardaun e cols. também encontraram uma predominância no sexo feminino, assim como Perelló e cols., que observaram que as reações graves a medicamentos acometeram em maior quantidade o sexo feminino, e uma explicação para a diferença da prevalência pode ser pelo fato de as mulheres geralmente usarem mais os serviços de saúde e tomarem mais medicamentos do que os homens^{4,10}.

Quanto às comorbidades mais frequentemente encontradas, no estudo de Kardaun e cols. observou-se uma maior prevalência de doenças convulsivas em 20% dos pacientes, seguido de *diabetes mellitus* em 12%, doença cardiovascular em 8,5%, doença renal prévia em 6%, doença hepática em 5,1%, e câncer recente em 5,1%. Já em nosso estudo, a principal comorbidade encontrada foi a doença cardiovascular,

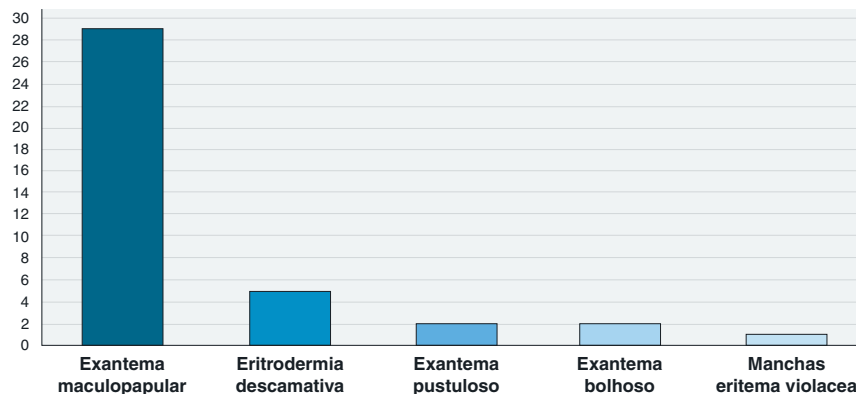


Figura 2
Distribuição dos tipos de lesões cutâneas dos pacientes

em 44,2% dos pacientes⁴; porém, coincidentemente, as endocrinopatias também ficaram como a segunda comorbidade mais encontrada. Em nosso estudo observou-se uma maior prevalência de comorbidades associadas comparado aos demais trabalhos. Uma possível explicação para este achado é a faixa etária predominante de adultos e idosos, com maior chance de comorbidades, principalmente de doenças do aparelho cardiocirculatório¹¹. Oliveria e Moraes Junior afirmam que quanto maior o número de comorbidades, maior o número de drogas em uso, e, conseqüentemente, maior a chance de ocorrência da doença¹².

Na avaliação de comprometimento sistêmico, dos 52 pacientes, 69,2% apresentava febre. Watanabe refere que a febre é um dos sinais mais comuns relacionados à DRESS⁸. Kardaun e cols. encontraram uma porcentagem de 90% de febre nos casos de DRESS avaliados⁴.

Nas alterações laboratoriais, 19,6% dos pacientes apresentava leucocitose com atipia, e 74,5%, eosinofilia. Das alterações nos demais sistemas, 66,7% tinha alteração na função hepática, e 36,7% na função renal. Dos pacientes analisados, 72,4% apresentava diminuição de imunoglobulinas durante o episódio de DRESS. Dados semelhantes aos intervalos apresentados por Cho e cols., que relatam que a eosinofilia está presente em 66-95% dos casos, atipia em 27-67%, alteração hepática em 75-94%, e

alterações renais em 12-40%. Também referem que alguns estudos têm demonstrado a presença de hipogamaglobulina transitória durante as fases iniciais da DRESS, devido a uma diminuição dos linfócitos B nesse período⁵.

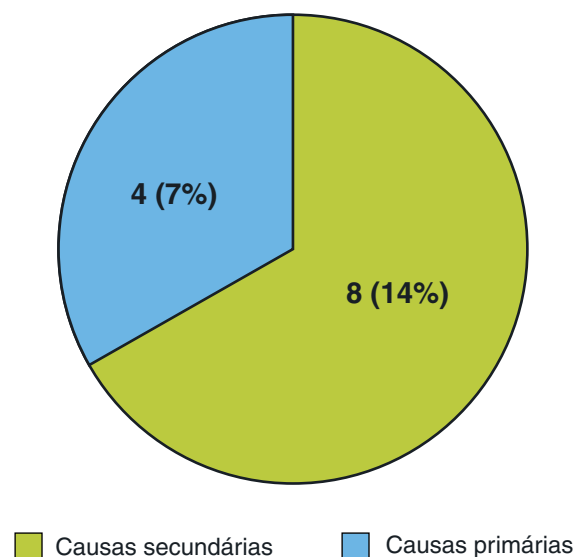


Figura 3
Pacientes que foram a óbito por causas primárias ou secundárias

Watanabe e Gouveia e cols. relatam que o tipo de lesão mais encontrada associada à DRESS é o exantema maculopapular, dado este que corrobora os achados encontrados neste estudo, no qual 74,4% dos pacientes apresentava como lesão dermatológica descrita o exantema maculopapular^{8,13}.

Encontramos como a classe de medicamentos mais implicada, quando de uso isolado, os anticonvulsivantes, dado este também encontrado por Kardaun e cols.⁴ e Cacoub e cols.¹. Nestes mesmos estudos, o anticonvulsivante mais encontrado foi a carbamazepina, medicação também observada como uma das mais prevalentes no nosso estudo, assim como a fenitoína^{1,4}. Ang e cols. relataram a alta prevalência da fenitoína entre as drogas implicadas¹⁴. Perelló e cols. também encontraram prevalência de anticonvulsivantes como principal medicação implicada, seguida de antibióticos betalactâmicos, quando avaliaram reações adversas graves associadas a medicamento¹⁰.

Entre as demais classes de medicamentos, o antibiótico foi a segunda classe mais encontrada. Kardaun e cols. mostraram prevalência de 25% de antibióticos (sulfas 12% e outros antibióticos 13%), sendo a sulfa o antibiótico mais implicado, porém no nosso estudo a classe mais prevalente foi a de betalactâmicos⁴. Uma possível causa para a prevalência maior de antibióticos betalactâmicos deve-se ao fato destes serem a classe de antibióticos mais utilizada atualmente¹⁵. Cacoub e cols. observaram início tardio dos sintomas com um intervalo de 2 a 6 semanas após o uso do medicamento causador¹. Kano e cols. também referem que tipicamente as alterações da DRESS surgem duas semanas após o início da medicação¹⁶. Neste estudo, encontramos uma média de intervalo de 2,1 semanas de uso prévio ao surgimento da DRESS. Em relação ao tratamento, todos os pacientes receberam corticoide sistêmico na dose inicial em torno de 1 mg/kg/dia, e apenas 3 pacientes fizeram uso de imunoglobulinas associada ao corticoide. Ferreira e cols. afirmam que a primeira linha de tratamento, concomitantemente com a retirada da droga, é o uso de corticoide sistêmico na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com redução gradual da medicação e, como uma opção ainda conflitante devido aos possíveis efeitos adversos provocados, a imunoglobulina, afirmando que esta não deve ser usada como monoterapia nos casos de DRESS^{1,3}.

A taxa de mortalidade encontrada devido à DRESS foi de 7%, dado semelhante apresentado por

Watanabe⁸, que refere que a taxa de mortalidade varia entre 2 a 14%. Cacoub e cols. também observaram uma taxa de mortalidade aproximada de 10%¹.

Conclusão

Neste estudo verificou-se uma maior prevalência de DRESS no sexo feminino, com maior acometimento de adultos e idosos, e como principal comorbidade as doenças cardiovasculares. Das manifestações clínicas, a febre foi a mais frequente, e a eosinofilia foi a alteração laboratorial mais comum.

A manifestação cutânea predominante foi o exantema maculopapular, e o medicamento mais implicado isoladamente os anticonvulsivantes. O tempo prévio de uso do medicamento foi de 2,1 semanas, e todos os pacientes receberam corticoide sistêmico como tratamento principal, e 3 pacientes fizeram uso da imunoglobulina humana como tratamento adicional.

Concluindo, a DRESS é uma síndrome complexa grave e potencialmente fatal, cujo diagnóstico é desafiador. O uso do score preconizado pelo RegiSCAR demonstrou ser importante auxílio na confirmação do diagnóstico e na diferenciação de outras doenças. A mortalidade encontrada destaca a gravidade da doença. Reconhecer e excluir a droga implicada, bem como indicar precocemente o tratamento, têm papel relevante na recuperação do paciente.

Referências

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
2. Ensina LF, Fernandes FR, Di Gesu G, Malaman MF, Chavarría ML, Bernd LAG. Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos - Parte III. *Rev bras alerg imunopatol.* 2009;32(5):178-83.
3. Ferreira MIPL, Silva ECF, Pôrto LC, Alves MFGS, Arraes AC, Castro AM, et al. DRESS: relato de caso com estudo genético. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(4):417-21.
4. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology.* 2013;169(5):1071-80.
5. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 9;18(6):1243.
6. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am.* 2010;94:743-59.
7. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, Trevenzoli M, Turazzini M, Parrinello A. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis.* 2001;33(6):475-6.

8. Watanabe H. Recent Advances in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:5163129.
9. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment and Prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):1-74.
10. Perelló MI, de Maria Castro A, Nogueira Arraes AC, Conte S, Lacerda Pedrazzi D, Andrade Coelho Dias G, 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):207-17.
11. Miranda GMD, Mendes ACG, Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2016;19(3):507-19.
12. Oliveira CAB, Moraes Júnior RF. Síndrome DRESS por paracetamol. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2021;19(2):110-5.
13. Gouveia MP, Gameiro A, Coutinho I, Pereira N, Cardoso JC, Goncalo M. Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1274-83.
14. Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, Tay YK. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):219-27.
15. Arruda CJM, Siqueira VFA, Souza FJM, Silva JLN, Santos KF, Cipriano SZ, et al. Revisão bibliográfica de antibióticos betalactâmicos. *Revista Saúde em Foco*. 2019;11:982-95.
16. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am*. 2010;94:743-59.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Dina Larissa Capelasso da Costa
E-mail: larissacapelasso@gmail.com