



ARTIGO DE REVISÃO

Eficácia de corticosteróides e outras abordagens imunossupressoras na síndrome dress: revisão sistemática

Efficacy of Corticosteroids and Other Immunosuppressive Approaches in Dresser Syndrome: A Systematic Review

Eficacia de los corticosteroides y otros enfoques inmunosupresores en el síndrome de Dresser: una revisión sistemática

Denise Candeia de Lima Medeiros¹ & Fabrício Kleber de Lucena Carvalho²

1- Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

2- Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente

Nome: Denise Candeia de Lima Medeiros

E-mail: deniselima@med.fiponline.edu.br

Resumo:

Objetivo: Analisar a eficácia e a segurança dos corticosteroides e de terapias imunossupressoras alternativas no tratamento da Síndrome DRESS. Método: Revisão sistemática conduzida conforme as diretrizes PRISMA 2020. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus, ScienceDirect e BVS, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais publicados entre 2016 e 2026. A qualidade metodológica foi avaliada pelas escalas PEDro e JBI. Resultados: Foram selecionados 08 estudos (n=457). Os achados demonstram que, em casos moderados, o clobetasol tópico é eficaz e evita a toxicidade sistêmica. Em quadros graves, especialmente com envolvimento hepático, a ciclosporina apresentou eficácia comparável aos corticosteroides, mas com normalização laboratorial mais célere, redução expressiva no tempo de internação (média de 8 dias vs. 16 dias) e menor incidência de infecções oportunistas e sepse. Para casos refratários, a imunoglobulina intravenosa (IVIG) mostrou-se uma estratégia de resgate eficiente para estabilização visceral e auxílio no desmame de esteroides. Conclusão: Embora os corticosteroides sistêmicos sejam o padrão, a estratificação pelo escore RegiSCAR permite abordagens mais seguras. A ciclosporina destaca-se como alternativa superior para reduzir o tempo de hospitalização e riscos metabólicos, enquanto a IVIG é fundamental em quadros refratários. A abreviação do tempo de tratamento é crucial para otimizar o prognóstico e reduzir danos iatrogênicos.

Palavras-Chave: Ciclosporina. Imunoglobulinas Intravenosas. Hospitalização. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Resultado do Tratamento.

Abstract:

Objective: To analyze the efficacy and safety of corticosteroids and alternative immunosuppressive therapies in the treatment of DRESS syndrome. Method: Systematic review conducted according to the PRISMA 2020 guidelines. The search was performed in the PubMed, Scopus, ScienceDirect, and BVS databases, including clinical trials and observational studies published between 2016 and 2026. Methodological quality was assessed using the PEDro and JBI scales. Results: Eight studies were selected (n=457). The findings demonstrate that, in moderate cases, topical clobetasol is effective and avoids systemic toxicity. In severe cases, especially with hepatic involvement, cyclosporine showed comparable efficacy to corticosteroids, but with faster laboratory normalization, a significant reduction in hospitalization time (average of 8 days vs. 16 days), and a lower incidence of opportunistic infections and sepsis. For refractory cases, intravenous immunoglobulin (IVIG) has proven to be an efficient rescue strategy for visceral stabilization and assistance in weaning off steroids. Conclusion: Although systemic corticosteroids are the standard, stratification using the RegiSCAR score allows for safer approaches. Cyclosporine stands out as a superior alternative to reduce hospitalization time and metabolic risks, while IVIG is fundamental in refractory cases. Shortening the treatment time is crucial to optimize prognosis and reduce iatrogenic damage.

Keywords: Cyclosporine. Intravenous Immunoglobulins. Hospitalization. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Treatment Outcome.



Resumem:

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad de los corticosteroides y terapias inmunosupresoras alternativas en el tratamiento del síndrome DRESS. Método: Revisión sistemática realizada según las directrices PRISMA 2020. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus, ScienceDirect y BVS, incluyendo ensayos clínicos y estudios observacionales publicados entre 2016 y 2026. La calidad metodológica se evaluó utilizando las escalas PEDro y JBI. Resultados: Se seleccionaron ocho estudios (n=457). Los hallazgos demuestran que, en casos moderados, el clobetasol tópico es eficaz y evita la toxicidad sistémica. En casos graves, especialmente con afectación hepática, la ciclosporina mostró una eficacia comparable a la de los corticosteroides, pero con una normalización de laboratorio más rápida, una reducción significativa en el tiempo de hospitalización (promedio de 8 días frente a 16 días) y una menor incidencia de infecciones oportunistas y sepsis. En casos refractarios, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha demostrado ser una estrategia de rescate eficaz para la estabilización visceral y la retirada gradual de esteroides. Conclusión: Si bien los corticosteroides sistémicos son el tratamiento estándar, la estratificación mediante la escala RegiSCAR permite enfoques más seguros. La ciclosporina se destaca como una alternativa superior para reducir el tiempo de hospitalización y los riesgos metabólicos, mientras que la IGIV es fundamental en casos refractarios. Acortar el tiempo de tratamiento es crucial para optimizar el pronóstico y reducir el daño iatrogénico.

Palabras clave: Ciclosporina. Inmunoglobulinas intravenosas. Hospitalización. Efectos secundarios y reacciones adversas relacionados con el fármaco. Resultado del tratamiento.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), também conhecida como Síndrome da Hipersensibilidade Induzida (SHI), é uma reação adversa cutânea a medicamentos potencialmente fatal, que apresenta manifestações clínicas como exantema maculopapular, edema facial, descamação e pústulas estéreis (Criado *et al.*, 2022).

Os mecanismos fisiopatológicos da Síndrome DRESS ainda não estão totalmente elucidados, contudo, envolvem uma interação complexa entre aspectos metabólicos das drogas e eventos imunes subsequentes. As medicações mais comumente associadas à síndrome são os anticonvulsivantes aromáticos e as sulfonamidas, cujos metabólitos podem não ser devidamente depurados por pacientes com incapacidade genética específica ou acetilação lenta, fato que contribui para o acúmulo de intermediários reativos que iniciam a resposta de hipersensibilidade. (Duma *et al.*, 2024).

Essa falha metabólica inicial insere-se em uma tríade patogênica mais ampla que envolve a predisposição genética do hospedeiro e a reativação sequencial de herpesvírus humanos. Segundo Shiohara, Inaoka e Kano (2006), a síndrome configura-se como um evento imunológico dinâmico onde a reativação do herpesvírus humano 6 (HHV-6) atua como gatilho para a expansão de células T específicas, sustentando uma resposta inflamatória sistêmica que pode progredir para a reativação de outros vírus, como o EBV e o CMV. Esta cascata viral explica a natureza prolongada e recidivante da doença, mesmo após a retirada do fármaco causador.

Na intensa ativação imunológica marcante desse quadro, onde a interleucina 5 (IL-5) assume um papel central na mediação dos danos sistêmicos, ocorre a expansão e ativação de eosinófilos,



sendo diretamente responsável pelos achados de leucocitose e eosinofilia profunda que caracterizam o quadro laboratorial da síndrome. Esses parâmetros não são apenas marcadores diagnósticos, mas indicadores críticos de gravidade, uma vez que a magnitude da eosinofilia e a presença de linfócitos atípicos refletem a intensidade da resposta imune e o risco de complicações viscerais (Mizukawa *et al.*, 2019).

A variabilidade clínica observada, ocorrendo em apenas uma pequena parcela dos indivíduos expostos, pode ser explicada pela influência de fatores genéticos e imunológicos individuais. Conforme pontuado por Kardaun *et al.* (2007), estudos indicam que polimorfismos específicos no sistema HLA e no metabolismo de macromoléculas teciduais são essenciais para determinar a suscetibilidade e a gravidade do quadro, permitindo diferenciar a DRESS de outras reações cutâneas graves.

A caracterização da Síndrome DRESS como uma entidade clínica distinta e grave é sustentada por redes internacionais de vigilância, com destaque para o grupo *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions* (RegiSCAR). Segundo as diretrizes, a síndrome é definida por uma tríade diagnóstica composta por erupção cutânea aguda, anomalias hematológicas (especialmente eosinofilia e linfocitose atípica) e envolvimento sistêmico multivisceral. O RegiSCAR (2026) enfatiza que o reconhecimento do longo período de latência entre a exposição ao fármaco e o início dos sintomas, que varia geralmente de duas a oito semanas, esse é um critério clínico essencial para a distinção desta patologia de outras reações de hipersensibilidade exantemáticas mais simples, exigindo uma investigação retrospectiva minuciosa da história medicamentosa do paciente (Poggiali; Losi; Vercelli, 2020).

O tratamento padrão da Síndrome DRESS inclui a suspensão imediata do medicamento suspeito, o suporte clínico e o uso de corticosteroides sistêmicos, sobretudo em quadros moderados a graves, posto que apresentam eficácia na redução da inflamação e dos sintomas sistêmicos (Santos *et al.*, 2024).

Apesar de ser o tratamento medicamentoso de escolha, o uso de corticoides, sobretudo a longo prazo apresenta riscos reais para efeitos adversos metabólicos e orgânicos, além de serem dose dependentes, o que dificulta ainda mais o seu manejo (Babadopulos; Ignacio; Bachur; 2024).

A gravidade da Síndrome DRESS exige que cerca de 95% dos pacientes sejam tratados em regime de internamento. A hospitalização é indispensável devido à elevada mortalidade que varia entre 10% a 20% dos casos e ao risco de falência de órgãos, como o fígado e os rins. O ambiente hospitalar permite a monitorização rigorosa da função visceral, a administração segura de doses



elevadas de corticosteroides e a detecção precoce de complicações infecciosas ou metabólicas, garantindo suporte intensivo em casos de evolução grave. (Alotaibi, 2023; Lafkih *et al.*, 2022).

Devido ao seu potencial de letalidade citado anteriormente, faz com que a incidência da síndrome DRESS, embora considerada rara, apresente relevância clínica. Segundo Kardaun *et al.* (2007), estima-se que a ocorrência desta reação varie entre 1 em 1.000 a 1 em 10.000 exposições medicamentosas.

Diante desse cenário, torna-se evidente a urgência de aprofundar o entendimento sobre intervenções alternativas no tratamento da Síndrome DRESS em sua forma grave. Assim, diante do contexto apresentado, essa pesquisa tem como justificativa identificar alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes para diferentes perfis clínicos, contribuindo para a elaboração de protocolos individualizados e fundamentados em evidências científicas.

Definiu-se, então, como objetivo geral analisar a eficácia dos corticosteróides e de outras estratégias imunossupressoras no tratamento da Síndrome DRESS. Os seus objetivos específicos são: analisar a literatura científica sobre o uso de corticosteroides no tratamento da síndrome DRESS, incluindo doses, tempo de uso e efeitos adversos; além de avaliar a eficácia de terapias imunossupressoras alternativas, como imunoglobulina intravenosa, ciclosporina e agentes biológicos, bem como a segurança dessas terapias.

2 MÉTODO

Este estudo tratou-se de uma revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa, voltada para a análise crítica de evidências científicas sobre o tratamento da Síndrome DRESS com corticosteróides e outras terapias imunossupressoras, conduzida segundo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 (Page *et al.*, 2021). O protocolo detalhado desta revisão foi previamente registrado na plataforma PROSPERO, sob o número CRD420261335986, onde pode ser consultado o projeto da pesquisa para demais informações.

A questão de pesquisa foi norteada pelo seguinte problema: Qual a eficácia dos corticosteróides e de outras abordagens imunossupressoras alternativas em termos de desfechos clínicos e segurança na Síndrome DRESS? Para responder a essa questão, elaborou-se a estratégia PICO, na qual a população considerada foram pacientes com diagnóstico de Síndrome DRESS; a intervenção analisada consistiu no uso de corticosteróides sistêmicos; a comparação foi estabelecida



com tratamento imunossupressor ou com terapias alternativas; e o desfecho observado foi a resolução do quadro clínico, prevenção de morbididades e incidência de efeitos colaterais graves.

Os critérios de elegibilidade incluíram ensaios clínicos e estudos observacionais, desde que abordassem diretamente a Síndrome DRESS e suas estratégias terapêuticas, estivessem disponíveis em texto completo nos idiomas português ou inglês e tivessem sido publicados entre 2016 e 2026. Foram excluídos artigos que não tratassem de intervenções terapêuticas, ou com dados insuficientes, além de publicações em idiomas diferentes dos adotados na elegibilidade.

A busca sistemática foi realizada fevereiro de 2026 nas bases de dados *Scopus*, *PUBMED*, *ScienceDirect* e *BVS*, utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH): ("Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms" OR "DRESS Syndrome") AND ("Glucocorticoids" OR "Prednisone" OR "Cyclosporine" OR "Immunoglobulins, Intravenous") AND ("Drug Therapy" OR "Treatment Outcome").

A triagem dos estudos foi realizada por meio da plataforma *Rayyan* e ocorreu em duas etapas: inicialmente, realizou-se a triagem dos títulos e resumos por dois revisores independentes; em seguida, procedeu-se à leitura completa dos textos considerados elegíveis. Os dados coletados foram extraídos em fichas padronizadas que continham informações sobre título, autores, ano de publicação, tipo de estudo, intervenções utilizadas, resultados clínicos e conclusões.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi conduzida por meio da Escala PEDro, que mensura o rigor científico dos ensaios clínicos a partir de 11 itens fundamentais. Estes itens abrangem critérios essenciais como a aleatorização, o sigilo de alocação, a similaridade inicial entre os grupos e o emprego de cegamento (Physiotherapy Evidence Database, 2010). Já os estudos observacionais foram avaliados de acordo com o Checklist JBI, adaptando de acordo com as características dos estudos (Joanna Briggs Institute, 2017).

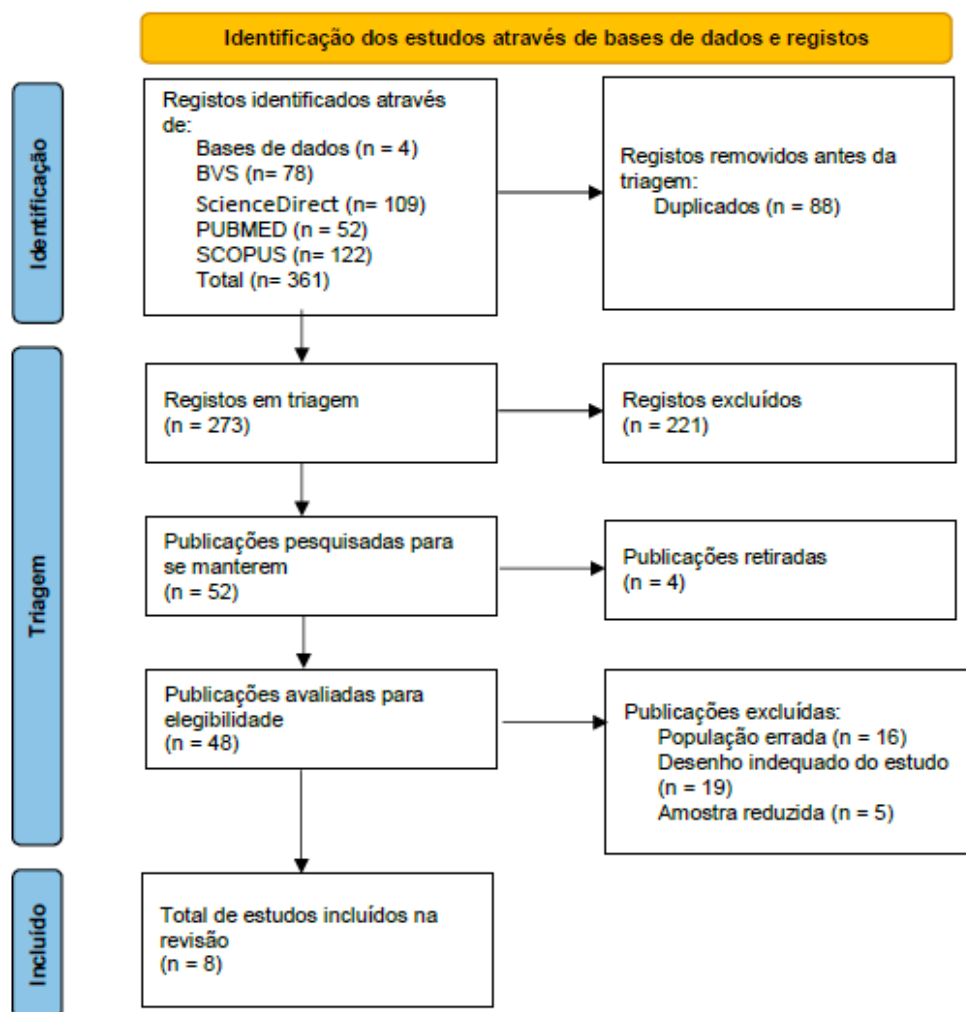
3 RESULTADOS

O processo de identificação e triagem dos estudos seguiu as recomendações das diretrizes PRISMA 2020, conforme detalhado na Figura 1. primeiramente, a busca sistemática em bases de dados eletrônicas resultou em um total de 361 registros. Antes do início da triagem, foram removidos 88 registros duplicados, o que totalizou 273 artigos para a etapa de leitura de títulos e resumos.

Na fase de triagem inicial, baseada na análise de título e resumo, 221 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade ou por não estarem diretamente ligados à pergunta

norteadora da pesquisa. Dessa forma, 52 artigos foram selecionados para a etapa de busca de texto completo. Desses, 4 artigos não foram recuperados devido à indisponibilidade de acesso ou falta de resposta dos autores, totalizando 48 artigos avaliados para elegibilidade mediante leitura integral. Durante a avaliação criteriosa dos textos completos, 40 estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: população inadequada (n=16), amostra reduzida de população nos estudos (n=5) e desenhos de estudo não compatíveis com os critérios de inclusão (n=19). Ao final do processo, 8 estudos atenderam a todos os critérios de inclusão e foram selecionados para a síntese qualitativa e análise final desta revisão sistemática.

Figura 1: Fluxograma PRISMA dos estudos incluídos.



Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

O delineamento metodológico dos oito estudos selecionados revela uma predominância de delineamentos observacionais, com produções provenientes da Ásia, Europa e América do Norte.



Quanto à qualidade metodológica, os trabalhos apresentaram níveis satisfatórios de rigor para o suporte das evidências clínicas.

O ensaio clínico randomizado (RCT) de Ingen-Housz-Oro *et al.* (2024) obteve uma pontuação de 6/10 na escala PEDro, sendo classificado com qualidade moderada devido ao seu caráter aberto (open-label), porém com alto rigor na análise estatística e acompanhamento.

Para os estudos observacionais avaliados pelo checklist JBI, observou-se um baixo risco de viés nas coortes de Kridin *et al.* (2023), Kwon e Yoon (2023) e Zabihi *et al.* (2025), que atingiram pontuações entre 8/11 e 9/11, evidenciando robustez na seleção e na comparação dos grupos. Já os estudos de Tohyama *et al.* (2020) e Zita *et al.* (2023) apresentaram risco de viés moderado (pontuação 7/11 no JBI), enquanto a série de casos de Sim, Yu e Koh (2021) manteve a validade interna (7/9 no JBI) ao utilizar critérios diagnósticos padronizados, apesar da ausência de grupos controle.

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos e qualidade metodológica.

Autor/Ano	País	Tipo de pesquisa	Escore
Ingen-Housz-Oro <i>et al.</i> (2024)	França	Ensaio Clínico Randomizado (ECR) Multicêntrico	Escala PEDro (6/10)
Kridin <i>et al.</i> (2023)	Internacional (6 países da Europa)	Estudo de Coorte Retrospectivo Multicêntrico	Pontuação JBI (9/11)
Kwon e Yoon (2023)	Coreia do Sul	Estudo de Coorte Retrospectivo	Pontuação JBI 8/11
Mizukawa <i>et al.</i> (2023)	Japão	Estudo de Coorte Retrospectivo Multicêntrico	Pontuação JBI 9/11
Nguyen <i>et al.</i> (2020)	Estados Unidos	Estudo de Caso-Controlle Retrospectivo	Pontuação JBI 7/10
Sim, Yu e Koh (2021)	Coreia do Sul	Série de Casos Retrospectiva	Pontuação JBI 7/9
Zabihi <i>et al.</i> (2025)	Canadá	Estudo de Coorte Retrospectivo	Pontuação JBI 8/11
Zita <i>et al.</i> (2023)	Estados Unidos	Estudo de Coorte Retrospectivo	Pontuação JBI 7/11

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Os resultados referentes às intervenções terapêuticas e aos desfechos clínicos, detalhados na Tabela 2, demonstram uma mudança no paradigma do tratamento da Síndrome DRESS, com uma busca crescente por alternativas à corticoterapia sistêmica isolada. O ensaio clínico randomizado de Ingen-Housz-Oro *et al.* (2024) evidenciou que, embora o corticosteroide sistêmico (SCS) apresente uma taxa de remissão visceral superior em relação ao clobetasol tópico, o uso tópico surge como uma opção viável para casos moderados, visando reduzir a exposição a esteroides.



No que tange à ciclosporina, as coortes de Kwon e Yoon (2023), Zabihi *et al.* (2025) e Zita *et al.* (2023) convergem ao indicar que este fármaco proporciona uma normalização mais rápida das enzimas hepáticas e uma redução significativa no tempo de internação hospitalar quando comparado aos corticosteroides.

Adicionalmente, o papel da Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) foi destacado na série de casos de DRESS refratário ao uso de corticoides, estudados na pesquisa de Sim, Yu e Koh (2021), demonstrando eficácia na resolução rápida da febre e como terapia de resgate.

Tabela 2: *Intervenções, grupos amostrais e principais desfechos clínicos.*

Autor/Ano	Grupos Amostrais (N)	Intervenções	Principais desfechos
Ingen-Housz-Oro <i>et al.</i> (2024)	Grupo TCS (n=26); Grupo SCS (n=25).	Clobetasol tópico (TCS) 30g/dia vs. Prednisona oral (SCS) 0,5 mg/kg/dia.	Taxa de remissão visceral em 30 dias: 72% no grupo SCS vs. 53,8% no grupo TCS. Taxa de remissão de todos os comprometimentos em 30 dias: 82,6% no grupo SCS vs. 69,6% no grupo TCS.
Kridin <i>et al.</i> (2023)	Corticosteroides sistêmicos (n=103); Corticosteroides tópicos (n=36).	Corticosteroides sistêmicos vs. Corticosteroides tópicos isolados.	Corticosteroides sistêmicos associados a maior tempo de hospitalização que o uso tópico isolado.
Kwon e Yoon (2023)	Grupo CyA (n=21); Grupo CS (n=86); Grupo Combinado (n=18).	Ciclosporina (CyA) 2-3 mg/kg/dia vs. Metilprednisolona (CS) 1-1,5 mg/kg/dia.	Eficácia comparável na normalização de enzimas hepáticas e resolução da febre entre os grupos.
Mizukawa <i>et al.</i> (2023)	Grupo Corticoide (n=45); Grupo de Suporte (n=12).	Corticosteroides sistêmicos vs. Suporte clínico isolado.	Complicações graves associadas ao DRESS ocorreram exclusivamente no grupo tratado com corticosteroides.
Nguyen <i>et al.</i> (2020)	Grupo Ciclosporina (n=5); Grupo Corticoide (n=21).	Ciclosporina vs. Corticosteroides sistêmicos.	Internação hospitalar significativamente menor no grupo ciclosporina (8.1 dias ±5) vs. corticoides (16.2 dias ±9.7).
Sim, Yu e Koh. (2021)	Série de casos de DRESS refratário (n=18).	IVIG (2 g/kg por 5 dias) adicionada à corticoterapia em casos refratários.	14 dos 18 pacientes apresentaram rápida melhora das condições iniciais dentro de 72h.
Zabihi <i>et al.</i> (2025)	Grupo Ciclosporina (n=12); Grupo Corticoide (n=10).	Ciclosporina (4-5 mg/kg/dia) vs. Corticosteroides sistêmicos (1-2 mg/kg/dia).	Menor tempo de internação em pacientes do grupo ciclosporina (6 vs. 9 dias) e normalização mais rápida da ALT no grupo ciclosporina. Redução do tempo de tratamento completo no grupo ciclosporina (29 vs. 98 dias)
Zita <i>et al.</i> (2023)	Pacientes que foram tratados com ciclosporina (n=19)	Ciclosporina oral (mediana 4 mg/kg/dia) por ciclo curto (5 dias).	89% de resolução dos sintomas; tempo médio para melhora de 5,26 dias.

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

A verificação dos dados de segurança e eventos adversos, sintetizados na Tabela 3, revela disparidades significativas entre as modalidades terapêuticas, especialmente no que tange ao risco infeccioso e metabólico. Estudos comparativos, como o de Kwon e Yoon (2023), demonstraram que



o grupo tratado com corticosteroides apresentou uma incidência de complicações infecciosas (sepse, pneumonia e infecção urinária) de 22,6%, valor significativamente superior aos 9,5% observados no grupo da ciclosporina. Ademais, o estudo de Mizukawa *et al.* (2023) alerta para o risco de infecções oportunistas ligadas ao uso de corticoides sistêmicos.

No contexto pediátrico e de casos refratários, a Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) foi considerada segura, com eventos adversos limitados a febre transitória e hiponatremia leve, sem relatos de toxicidade grave a longo prazo.

Em contrapartida, os estudos focados em ciclosporina, como os de Zita *et al.* (2023) e Zabihi *et al.* (2025), destacaram que ciclos curtos de tratamento (mediana de 5 dias) ou doses pediátricas controladas minimizaram riscos de nefrotoxicidade e hipertensão, oferecendo um perfil de segurança metabólica superior ao uso prolongado de esteroides.

Tabela 3: Segurança e eventos adversos.

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

Autor/Ano	Segurança	Eventos adversos
Ingen-Housz-Oro <i>et al.</i> (2024)	O uso tópico de clobetasol apresentou um perfil de segurança superior, com menos complicações sistêmicas em casos moderados.	Foram registrados 16 eventos adversos no grupo oral (SCS) vs. 10 no grupo tópico (TCS). Eventos graves (SAEs) incluíram infecções (como pneumonia) e distúrbios psiquiátricos.
Kridin <i>et al.</i> (2023)	A mortalidade foi associada à idade avançada e gravidade do dano visceral inicial, não diretamente ao fármaco.	Pacientes em UTI tiveram taxas significativamente maiores de envolvimento renal (45,8%) e falência multiorgânica. Complicações infecciosas foram comuns em regimes sistêmicos prolongados.
Kwon e Yoon (2023)	A ciclosporina demonstrou um perfil de segurança superior em relação ao risco infeccioso e controle glicêmico.	Complicações infecciosas (sepse, pneumonia, infecção urinária) ocorreram em 22,6% do grupo corticoide vs. 9,5% no grupo ciclosporina. Hiperglicemia foi mais frequente no grupo corticoide.
Mizukawa <i>et al.</i> (2023)	O estudo alerta que o uso sistêmico de corticoides pode estar ligado ao aumento de complicações oportunistas.	Complicações graves (infecções por CMV, sepse) e morte ocorreram apenas em pacientes que receberam corticosteroides sistêmicos.
Nguyen <i>et al.</i> (2020)	A ciclosporina foi apontada como alternativa segura para evitar a toxicidade metabólica e imunossupressão dos corticoides.	Não foram relatados eventos adversos graves no grupo da ciclosporina (N=5). Reativação viral no grupo dos corticoides.
Sim, Yu e Koh (2021)	A IVIG permitiu um desmame mais rápido dos corticoides, reduzindo a exposição total a esteroides.	Nenhum evento adverso grave foi atribuído diretamente ao uso da IVIG nesta coorte de 18 pacientes.
Zabihi <i>et al.</i> (2025)	O perfil de segurança em crianças foi considerado favorável para uso de curto prazo.	Pacientes pediátricos tratados com ciclosporina não apresentaram efeitos adversos renais ou hipertensão durante o ciclo curto.
Zita <i>et al.</i> (2023)	O ciclo curto (mediana de 5 dias) minimizou a exposição e os riscos de nefrotoxicidade crônica do fármaco.	A taxa de recorrência após ciclosporina foi de apenas 16% (inferior aos 25% históricos dos corticoides). Um paciente foi trocado para prednisona por insuficiência adrenal prévia.



Ingen-Housz-Oro *et al.* (2024) reforçaram que a terapia tópica com clobetasol, apesar de apresentar menor eficácia visceral, reduziu drasticamente a ocorrência de eventos adversos graves em comparação à prednisona oral em quadros não tão graves.

4 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática contemplou a análise criteriosa de 08 estudos, que totalizaram uma amostra final de 454 pacientes diagnosticados com Síndrome DRESS, abrangendo desde populações pediátricas até adultos em diversas regiões geográficas. A heterogeneidade dos delineamentos, que incluiu desde um ensaio clínico randomizado com qualidade moderada (PEDro 6/10) até coortes observacionais com baixo risco de viés (JBI 8-9/11), permitiu uma interpretação robusta das práticas terapêuticas atuais.

A partir da interpretação dos resultados, torna-se evidente a relevância das terapias alternativas aos corticosteroides, impulsionada pela busca por mitigar os impactos clínicos adversos observados na prática. Nesse cenário, a ciclosporina destaca-se como uma estratégia terapêutica robusta, apresentando eficácia comparável ao tratamento padrão. Os estudos de Kwon e Yoon (2023) e Zabihi *et al.* (2025) corroboram essa similaridade terapêutica no manejo da Síndrome DRESS, evidenciando, adicionalmente, uma normalização mais precoce dos parâmetros hepáticos e marcadores inflamatórios quando comparada ao uso de corticoides sistêmicos.

Tal condição pode ser comprovada pela própria farmacocinética das ciclosporinas, uma vez que elas agem inibindo diretamente as proteínas nucleares que vão ativar os linfócitos T a desencadear toda a cascata inflamatória, ou seja, possuem um efeito mais direcionado (Emmel *et al.*, 1989).

Ademais, ainda nos resultados de Kwon e Yoon (2023), foi possível observar mais que o dobro de eventos de infecções quando comparado o grupo que fez uso de ciclosporinas e corticoides (9,5% vs 22,6%). Esse fato ocorre devido à capacidade de depleção aguda do sistema imunológico inerente dos corticoides (Dupont *et al.*, 1983).

Seguindo essa vertente, no estudo de Tohyama *et al.* (2020) reside o debate na natureza ambivalente da corticoterapia de alta dose, fenômeno que pode ser descrito como um paradoxo terapêutico no manejo da Síndrome DRESS. Por um lado, a evidência demonstra que a introdução precoce de doses elevadas de corticosteroides (acima de 40 mg/dia) é eficaz na supressão da



replicação inicial do herpesvírus humano 6 (HHV-6), o que teoricamente limitaria a gravidade da tempestade de citocinas e o dano visceral imediato. Por outro lado, essa mesma potência imunossupressora prolongada parece pavimentar o caminho para complicações oportunistas tardias, notadamente a reativação do citomegalovírus (CMV), que está associada a desfechos fatais e maior morbidade.

No que tange ao tratamento adjuvante, o estudo de Sim, Yu e Koh (2021) forneceu evidências relevantes sobre a eficácia da Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) em pacientes com DRESS hiporresponsivos à corticoterapia sistêmica. Ao analisar uma série de 18 casos, os autores demonstraram que a adição de IVIG (na dose de 2 g/kg por 5 dias) resultou em uma melhora clínica em 77,7% dos pacientes antes das 72h de introdução da terapia intravenosa, destacando-se pela rápida resolução da febre e estabilização da função hepática. Além disso, a terapia permitiu um desmame mais célere dos corticosteroides, o que é fundamental para reduzir a exposição prolongada a corticosteroides e seus efeitos adversos associados.

Essa conclusão converge com as recomendações de Cabañas *et al.* (2020), posto que esse *guideline* espanhol também posiciona a IVIG como uma alternativa viável em casos de refratariedade ao uso de corticosteroides.

Outro ponto de extrema relevância clínica observado nesta RS diz respeito ao impacto das terapias no tempo de permanência hospitalar, onde a ciclosporina demonstrou superioridade em relação ao manejo convencional. De acordo com Nguyen *et al.* (2020), pacientes adultos tratados com ciclosporina apresentaram um tempo médio de internação significativamente menor (8 dias) quando comparados àqueles que receberam corticosteroides (16 dias).

Essa tendência de maior eficiência logística e clínica é corroborada pelo estudo de Zabihi *et al.* (2025), que, ao analisar o cenário pediátrico, também identificou uma redução na mediana de dias de hospitalização no grupo da ciclosporina (6 dias vs. 9 dias), além de uma redução global do tempo de tratamento de cerca de 1/3 de média. Essas abreviações temporais não apenas sugerem um controle mais rápido da cascata inflamatória e da ativação de células T, mas também implica em uma redução direta da exposição do paciente a infecções hospitalares e nos custos assistenciais, reforçando a ciclosporina como uma alternativa custo-efetiva e segura para o tratamento da Síndrome DRESS grave.

A necessidade de abreviar o tempo de tratamento na Síndrome DRESS é um fator determinante para a redução da morbidade, visto que a exposição prolongada a intervenções sistêmicas eleva o risco de complicações iatrogênicas e metabólicas. O diagnóstico precoce e a



instituição de uma terapêutica eficaz são decisivos para evitar a progressão do dano visceral, especialmente em pacientes pediátricos, onde a falência hepática pode evoluir de forma fatal (Castellazzi *et al.*, 2018).

A força das evidências sintetizadas nesta revisão sustenta-se na consistência dos desfechos clínicos observados, apesar da heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. Embora parcela considerável do corpo de evidências seja composta por estudos observacionais e retrospectivos avaliados pelo *Checklist* JBI, nota-se uma convergência significativa de resultados entre centros de pesquisa de diferentes contextos geográficos de países dos continentes europeu, americano e asiático.

Essa concordância transcultural na eficácia da ciclosporina e da imunoglobulina intravenosa (IVIG) minimiza o viés de localidade e fortalece a recomendação dessas terapias, sugerindo que os benefícios observados não são meros reflexos de protocolos institucionais isolados, mas sim respostas biológicas reprodutíveis.

Contudo, é necessário reconhecer limitações intrínsecas ao rigor científico das publicações atuais. No ECR conduzido por Ingen-Housz-Oro *et al.*, a ausência de cegamento constitui um risco de viés de performance, enquanto a maioria das séries de casos apresenta tamanhos amostrais reduzidos.

Todavia, deve-se considerar a natureza ética e logística de conduzir estudos de alto impacto em uma patologia com a raridade e a gravidade da Síndrome DRESS. Nesse cenário, os dados apresentados representam o melhor nível de evidência disponível no período selecionado (2016-2026), onde o rigor na seleção dos pacientes via score RegiSCAR e o monitoramento preciso de desfechos compensam as limitações estatísticas inerentes à baixa prevalência da doença.

A síntese das evidências analisadas nesse estudo permite espaço para práticas de manejo individualizado da Síndrome DRESS, seguindo uma abordagem estratificada pela gravidade. Para casos classificados como DRESS moderados (sem evidência de falência orgânica grave), a utilização de corticosteroides tópicos de alta potência, como o propionato de clobetasol, surge como uma alternativa segura e eficaz, conforme fundamentado por ensaios clínicos randomizados que demonstram controle cutâneo sem a necessidade de imunossupressão sistêmica, além da menção para tratamentos baseado no suporte clínico, para proteger ao máximo o paciente dos riscos da corticoterapia como observado por Mizukawa *et al.* (2023).

Nos cenários de DRESS grave, tanto o manejo com corticoides, quanto com ciclosporinas, pode ser eficiente. Nesses casos a conduta será guiada mais pela disponibilidade dos medicamentos, quanto pelo tipo de paciente que está sendo tratado. No âmbito pediátrico, a opção pela ciclosporina



mostra-se vantajosa por oferecer um perfil de segurança metabólica superior, minimizando riscos de atraso no crescimento ou distúrbios endócrinos associados ao uso prolongado de corticoides em crianças.

Quando houver um proeminente envolvimento hepático, a ciclosporina deve ser considerada como uma opção preferencial geral ou precoce em relação aos corticosteroides sistêmicos, sempre objetivando os menores ciclos possíveis defendidos por Zita *et al.* (2023) para evitar reativação viral.

Para os casos de refratariedade terapêutica ou progressão rápida do dano visceral apesar do tratamento inicial, tanto a associação da IVIG quanto a de ciclosporina à corticoterapia sistêmica consolidam-se como as estratégias de resgate (Sim, Yu, Koh 2023; Zita *et al.* 2023). Essa abordagem combinada aproveita o efeito imunomodulador da IVIG para estabilizar a função de órgãos e facilitar o desmame de esteroides, oferecendo uma via de tratamento para quadros de difícil manejo clínico.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstra que, embora os corticosteroides sistêmicos sejam o padrão atual, o manejo da Síndrome DRESS deve evoluir para uma abordagem estratificada. As evidências indicam que o uso de corticosteroides tópicos de alta potência (clobetasol) é uma alternativa segura para casos de gravidade moderada, evitando a imunossupressão sistêmica desnecessária.

Em quadros graves, especialmente com comprometimento hepático, a ciclosporina revelou-se superior à corticoterapia isolada. O fármaco proporcionou normalização hepática mais rápida e reduziu significativamente o tempo de internação e de tratamento total em adultos e crianças. Além disso, apresentou melhor perfil de segurança, mitigando riscos de hiperglicemia e complicações infecciosas graves, como a sepse, frequentemente favorecidas pelo uso prolongado de esteroides.

Para casos refratários, a Imunoglobulina Intravenosa (IVIG) consolida-se como terapia adjuvante eficaz, acelerando a estabilização multivisceral e permitindo um desmame mais seguro da medicação principal.

Conclui-se que a abreviação do tempo de tratamento é a meta prioritária para minimizar danos iatrogênicos e reativações virais. A aplicação rigorosa do escore RegiSCAR e a introdução precoce de terapias direcionadas, como a ciclosporina em ciclos curtos, representam o avanço necessário para reduzir a mortalidade e otimizar o prognóstico dos pacientes.



REFERÊNCIAS

ALOTAIBI, M. Drug-Induced Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Review. **Cureus**, v. 15, n. 3, p. e35701, 2023.

BABADOPULOS, Yasmin Dantas; IGNACIO, Marina Braun; BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigues. Efeitos tóxicos do uso prolongado ou em altas doses de corticosteroides. **Revinter**, v. 17, n. 1, p. 4-15, fev. 2024.

CASTELLAZZI, M. L. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 44, n. 1, p. 1–6, 15 ago. 2018.

CRIADO, P. R. *et al.* Síndrome DRESS: uma interação entre medicamentos, vírus latentes e sistema imune. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 100, n. 1, p. 104-120, 2025.

DUMA, S. *et al.* Síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos: relato de caso e revisão da literatura. **South East European Journal of Immunology**, v. 7, p. 7–12, 1 jan. 2024.

DUPONT, E. *et al.* Depletion of lymphocytes with membrane markers of helper phenotype: a feature of acute and chronic drug-induced immunosuppression. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 51, n. 2, p. 345–350, 1 fev. 1983.

EMMEL, E. A. *et al.* Cyclosporin A specifically inhibits function of nuclear proteins involved in T cell activation. **Science**, v. 246, n. 4937, p. 1617–1620, 22 dez. 1989.

INGEN-HOUSZ-ORO, S. *et al.* Topical versus oral corticosteroids in moderate drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A multicenter randomized clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 91, n. 3, p. 544–547, set. 2024.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses. Adelaide: **JB**I, 2017.

KARDAUN, S. H. *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? **British Journal of Dermatology**, v. 156, n. 3, p. 609–611, mar. 2007.

KRIDIN, Khalaf *et al.* Management and treatment outcome of DRESS patients in Europe: An international multicentre retrospective study of 141 cases. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 37, n. 4, p. 753-762, abr. 2023.

KWON, H.; YOON, J. Comparison of cyclosporine and systemic corticosteroid for treating drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A retrospective 20-year single-centre study in South Korea. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 64, n. 1, p. 50–57, 25 jan. 2023.

LAFKIH, Mohammed Amine *et al.* A fatal presentation of DRESS syndrome with multiple visceral failure mimicking septic shock. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 79, p. 104110, jul. 2022.



MIZUKAWA, Y. *et al.* Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 3, p. 670-678.e2, mar. 2019.

MIZUKAWA, Y. *et al.* Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Predictive Score and Outcomes. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice**, v. 11, n. 10, p. 3169-3178.e7, 1 out. 2023.

NGUYEN, E. *et al.* Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. **JAMA Dermatology**, v. 156, n. 6, p. 704, 1 jun. 2020.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1-9, mar. 2021.

PHYSIOTHERAPY EVIDENCE DATABASE. Escala PEDro. [S. l.]: **PEDro**, [2010].

POGGIALI, E.; LOSI, G.; VERCELLI, A. A Morbilliform Rash After Sulfasalazine: A Case of DRESS Syndrome. **Computer Communication Review**, v. 3, n. 2, 12 maio 2020.

REGISCAR. DRESS/HSS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. [S. l.]: **RegiSCAR**, [2026].

SANTOS, Mateus Borges *et al.* Síndrome DRESS: uma revisão do diagnóstico e do tratamento. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 6, p. 1238-1247, 2024.

SHIOHARA, T.; INAOKA, M.; KANO, Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. **Allergology International**, v. 55, n. 1, p. 1–8, 2006.

SIM, D. W.; YU, J.; KOH, Y. Efficacy of add-on therapy with intravenous immunoglobulin in steroid hyporesponsive DRESS syndrome. **Clinical and Translational Science**, v. 15, n. 3, p. 782–788, 26 nov. 2021.

TOHYAMA, M. *et al.* Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. **The Journal of Dermatology**, v. 47, n. 5, p. 476–482, 11 mar. 2020.

ZABIHI, Haleh *et al.* Outcomes of ciclosporin treatment in paediatric patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a retrospective cohort analysis. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 50, n. 6, p. 1183-1187, jun. 2025.

ZITA, S. *TOHYAMA* Cyclosporine in the Treatment of Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: Retrospective Cohort Study. **JMIR Dermatology**, v. 6, p. e41391, 13 jun. 2023.