

Características das reações cutâneas graves a medicamentos em pacientes hospitalizados com e sem infecção por SARS-CoV-2

Characteristics of severe skin drug reactions in hospitalized patients with and without SARS-CoV-2 infection

Ivan de Jesus Torregroza Aldana, Marisa Rosimeire Ribeiro, Fátima Fernandes Rodrigues
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: As reações cutâneas graves a medicamentos constituem uma grande preocupação na comunidade médica. O objetivo deste estudo é descrever o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2 que evoluíram com reação cutânea grave a medicamentos. **Métodos:** Estudo retrospectivo e analítico, por avaliação de prontuários de pacientes sem infecção por SARS-CoV-2 e pacientes comprovadamente infectados, que evoluíram com reações cutâneas graves a medicamentos durante internação, em hospital terciário da cidade de São Paulo (Brasil) entre março de 2020 e agosto de 2021. **Resultados:** Foram avaliados 25 pacientes com farmacodermia grave, divididos em 2 grupos: grupo A, pacientes sem comprovação da infecção por Covid-19; e grupo B com diagnóstico da infecção. O grupo A era formado por 15 pacientes, com média de idade de 65,5 anos. Destes, 11 tiveram reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos e 4 tiveram síndrome Stevens-Johnson. O tempo médio de internação foi de 25,7 dias e a média de tempo da internação até o início dos sintomas foi de 15,1 dias. Nenhum dos pacientes precisou de diálise e 2 foram internados na unidade de terapia intensiva. Do grupo B, um paciente apresentou pustulose generalizada aguda grave e o restante (9) apresentou reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos. A média de idade foi de 52,6 anos e de internação, 54 dias. A média de tempo da internação até o início dos sintomas foi de 27,1 dias. Todos os pacientes que precisaram de diálise (5) foram internados na unidade de terapia intensiva. Em ambos os grupos, o diagnóstico prevalente foi reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos, sendo os mais mencionados: envolvimento renal, hepático e pancreático, respectivamente; e a classe de medicação mais envolvida foi a dos antibióticos. **Conclusão:** Os pacientes com Covid-19 que apresentaram reações cutâneas graves a medicamentos tiveram internações prolongadas e complicações como insuficiência renal e necessidade de diálise. Deve-se interrogar se as reações cutâneas graves a medicamentos seriam predispostas pela infecção por SARS-CoV-2, assim como ocorre com outros vírus, e se teriam pior prognóstico.

Descritores: Reações adversas relacionadas a medicamentos; SARS-CoV-2; erupção por droga; síndrome de hipersensibilidade a medicamentos; Covid-19

ABSTRACT

Introduction: Severe skin reactions to medications are of great concern in the medical community. **Objetivos:** Our objective is to describe the clinical, laboratory and epidemiological profile of patients with and without SARS-CoV-2 infection who developed a severe skin reaction to drugs. **Methods:** Retrospective and analytical study, by evaluating the medical records of patients without SARS-CoV-2 infection and patients known to be infected who evolved with severe cutaneous reactions to drugs during hospitalization in a tertiary hospital in the city of São Paulo (Brazil) between March 2020 and August 2021. **Results:** 25 patients with severe pharmacodermia were evaluated, divided into group A with patients without proof of infection by Covid-19 and group B with a diagnosis of infection. Group A had 15 patients, with a mean age of 65.5 years. Eleven had a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, and 4 with Stevens-Johnson. The mean length of stay was 25.7 years, and the mean length of stay until the onset of symptoms was 15.1 days. None of the patients needed dialysis, and two were admitted to the intensive care unit. One patient had a generalized pustular rash from group B, and the rest (9) had a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. The mean age was 52, 6 years and hospitalization 54 days. The average time from hospitalization to the onset of symptoms was 27.1 days. Five of them needed dialysis, and all were admitted to the intensive care unit. In both groups, the most prevalent diagnosis was drug reaction, with eosinophilia and systemic symptoms being the most mentioned renal, hepatic and pancreatic involvement. Respectively, the classes of medications most involved were antibiotics. **Conclusion:** Severe cutaneous reactions to medications in patients with COVID-19 had statistical significance with prolonged hospitalizations and complications such as renal failure and the need for dialysis. It is questioned whether severe skin reactions to medications associated with SARS-CoV-2 infection would be related to a worse prognosis than other viruses.

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions; SARS-CoV-2; drug eruptions; drug hypersensitivity syndrome; Covid-19.

Correspondência:

Ivan de Jesus Torregroza Aldana
E-mail: ivantorregrozabr@gmail.com
Data de submissão: 14/03/2022
Data de aceite: 01/07/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Alergia e Imunologia do Servidor Público Estadual
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2, iniciou-se em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan na China e se alastrou pelo mundo em poucos meses. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia no mês de março de 2020. Esta infecção envolve principalmente o trato respiratório e pode evoluir para pneumonia grave e acometer outros sistemas levando à falência de múltiplos órgãos¹.

As medicações mais utilizadas nos pacientes infectados com SARS-CoV-2 foram, de início, antimaláricos, antivirais, antibióticos, corticoides e imunobiológicos². Ocorreram várias manifestações clínicas secundárias ao uso destes medicamentos descritas na literatura, inclusive acometimento cutâneo, como: rash, prurido, eritema, edema, urticária, lesões esfoliativas e, formas mais raras: eritema maculopapular, vasculite, angioedema e eritema bolhoso²⁻³.

Alguns pacientes podem apresentar reações cutâneas de hipersensibilidade graves a medicamentos (RCGM) como: reação à droga com sintomas sistêmicos e eosinofilia (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA)⁴⁻⁵.

Na tentativa de auxiliar no diagnóstico das RCGM, vários algoritmos são utilizados, como escore de ALDEN, regiSCAR, EuroSCAR, embora ainda haja falhas na implementação destas ferramentas⁶⁻⁷.

Apesar de existirem relatos de casos de pacientes infectados por SARS-CoV-2 que evoluíram com RCGM, ainda não há estudos demonstrando que a infecção por Covid-19 poderia contribuir de alguma forma na fisiopatologia destas reações, como é descrito na literatura para outros vírus⁸.

O estudo das reações cutâneas graves a medicamentos durante a infecção por SARS-CoV-2, pode acrescentar informações relevantes sobre as características dessas reações e seu prognóstico nos pacientes hospitalizados.

OBJETIVOS

Objetivo Primário: Descrever o perfil clínico-laboratorial e epidemiológico dos pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2 que evoluíram com reações cutâneas graves associadas a medicamento (SSJ/NET, DRESS, PEGA).

Objetivos Secundários: Identificar quais os agentes suspeitos prevalentes nesta amostra, avaliar gravidade e desfecho clínico das RCGM nos pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo e analítico, utilizou-se prontuários de pacientes internados com suspeita de RCGM no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, que foram atendidos pelo Serviço de Alergia e Imunologia, no período de março de 2020 a agosto de 2021.

Os critérios utilizados para o diagnóstico foram: regiSCAR para DRESS EuroSCAR para PEGA e score ALDEN para SSJ, overlap e NET^{7,9}. Apenas os dados de pacientes que apresentaram critérios e que pontuaram para RCGM durante a internação hospitalar, foram analisados de acordo com um questionário em anexo específico. Foi realizado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os pacientes que preencheram critérios para RCGM foram divididos em dois grupos: Grupo A: pacientes sem comprovação da infecção por SARS-CoV-2 e grupo B: pacientes com comprovação da infecção por SARS-CoV-2 através de RT-PCR. Os dados obtidos foram tabulados em uma planilha do EXCEL® e submetidos à análise estatística.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Conselho de Ética e Pesquisa da Instituição e iniciado após sua aprovação (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 49878021500005463).

Critérios de Inclusão: Pacientes com ou sem infecção comprovada por SARS-CoV-2, independente da idade ou sexo, que evoluíram com RCGM durante internação no Hospital

do Servidor Público Estadual de São Paulo, no período entre março de 2020 e agosto de 2021.

Crítérios de Não Inclusão: Pacientes sem RCGM ou que recusam-se a participar do estudo.

RESULTADOS

De março/2020 a agosto/2021, foram internados 33154 pacientes, e 4776 apresentaram RT-PCR detectável, foram avaliados pelo Serviço de Alergia e Imunologia devido a RCGM 25 pacientes, com taxa de mortalidade de 0,15%.

Esses pacientes foram divididos em 2 grupos: grupo A: pacientes sem comprovação da infecção por SARS-CoV-2 (com RT-PCR), e grupo B com diagnóstico de Covid-19. Os fatores qualitativos, pela distribuição da frequência relativa, foram comparados utilizando-se o teste Exato de Fisher e o teste de Qui-Quadrado e fatores quantitativos, pelo teste T-Student. As características qualitativas e quantitativas dos pacientes estão descritas respectivamente nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Comparação entre os grupos para as variáveis qualitativas.

| | N | Grupo A | | Grupo B | | Total | | P-valor |
|--------------------------|---------------------------------------|---------|------|---------|-------|-------|------|---------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Gênero | Feminino | 8 | 53,3 | 6 | 60,0 | 14 | 56,0 | 0,303 |
| | Masculino | 7 | 46,7 | 4 | 40,0 | 11 | 44,0 | |
| Necessidade diálise? | Não | 15 | 100 | 5 | 50,0 | 20 | 80,0 | 0,005 |
| | Sim | 0 | 0,0 | 5 | 50,0 | 5 | 20,0 | |
| Necessidade UTI? | Não | 13 | 86,7 | 0 | 0,0 | 13 | 52,0 | <0,001 |
| | Sim | 2 | 13,3 | 10 | 100 | 12 | 48,0 | |
| Óbito | Não | 11 | 73,3 | 9 | 90,0 | 20 | 80,0 | 0,257 |
| | Sim | 4 | 26,7 | 1 | 10,0 | 5 | 20,0 | |
| SCORE ALDEN | Provável +1 | 2 | 50,0 | 0 | - x - | 2 | 50,0 | 1,000 |
| | Sugestivo +3 | 2 | 50,0 | 0 | - x - | 2 | 50,0 | |
| Tratamento | Anti-histamínico/corticoide sistêmico | 15 | 100 | 9 | 90,0 | 24 | 96,0 | 0,400 |
| | Corticoide sistêmico | 0 | 0,0 | 1 | 10,0 | 1 | 4,0 | |
| RegiSCAR | Definitivo | 1 | 9,1 | 3 | 33,3 | 4 | 20,0 | 0,174 |
| | Possível | 5 | 45,5 | 1 | 11,1 | 6 | 30,0 | |
| | Provável | 5 | 45,5 | 5 | 55,6 | 10 | 50,0 | |
| Síndrome | *DRESS | 11 | 73,3 | 8 | 80,0 | 19 | 76,0 | 0,127 |
| | DRESS/OVERLAP SSJ | 0 | 0,0 | 1 | 10,0 | 1 | 4,0 | |
| | PEGA | 0 | 0,0 | 1 | 10,0 | 1 | 4,0 | |
| | *SSJ | 4 | 26,7 | 0 | 0,0 | 4 | 16,0 | |
| Classe da droga suspeita | AINES | 3 | 14,3 | 4 | 22,2 | 7 | 17,9 | 0,046 |
| | Antiarrítmicos | 0 | 0,0 | 1 | 5,6 | 1 | 2,6 | |
| | Antibióticos | 12 | 57,1 | 7 | 38,9 | 19 | 48,7 | |
| | Anticonvulsivantes | 4 | 19,0 | 0 | 0,0 | 4 | 10,3 | |
| | Antipsicóticos | 0 | 0,0 | 4 | 22,2 | 4 | 10,3 | |
| | Inibidor de bomba de Prótons | 0 | 0,0 | 1 | 5,6 | 1 | 2,6 | |
| | Inibidor xantina oxidase | 2 | 9,5 | 0 | 0,0 | 2 | 5,1 | |

*DRESS: reação à droga com sintomas sistêmicos e eosinofilia, SSJ: síndrome de Stevens-Johnson, NET: necrólise epidérmica tóxica e PEGA: pustulose exantemática generalizada aguda, OVERLAP: Sobreposição; SCORE resiSCAR: algoritmo para avaliação de reação à droga com sintomas sistêmicos e eosinofilia (DRESS) e SCORE ALDEN: algoritmo para avaliação de medicamentos e causalidade na síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, ambos através de pontuação seguindo critérios clínicos e laboratoriais.

Observa-se diferença entre os grupos para a distribuição dos fatores: “necessidade de diálise”, “necessidade de UTI”. Dos pacientes do grupo B, 50% precisaram de diálise. Não foi necessário nos pacientes do grupo A (p = 0,005).

Com relação à necessidade de UTI, 13,3% dos pacientes do grupo A e B foram transferidos para esse setor durante a internação (p <0,001). Os antibióticos foram as drogas mais implicadas nas reações em ambos os grupos.

Tabela 2: Comparação entre os grupos para as variáveis quantitativas.

| Grupo | Média | Mediana | Desvio Padrão | CV | Min | Ma x | N | IC | P-valor | |
|-------------------------|---------|---------|---------------|------|-----|------|----|----|---------|-------|
| Idade | Grupo A | 65,5 | 69 | 17,8 | 27 | 18 | 87 | 15 | 9,0 | 0,055 |
| | Grupo B | 52,6 | 56 | 11,3 | 21 | 36 | 69 | 10 | 7,0 | |
| Internação até Sintomas | Grupo A | 15,1 | 11 | 12,5 | 83 | 2 | 38 | 15 | 6,3 | 0,029 |
| | Grupo B | 27,1 | 26 | 12,9 | 48 | 12 | 50 | 10 | 8,0 | |
| Medicação até Sintomas | Grupo A | 27,3 | 21 | 29,0 | 106 | 3 | 90 | 15 | 14,7 | 0,606 |
| | Grupo B | 22,3 | 22 | 10,9 | 49 | 8 | 37 | 10 | 6,8 | |
| Melhora da lesão | Grupo A | 8,7 | 6 | 6,2 | 71 | 2 | 22 | 15 | 3,1 | 0,225 |
| | Grupo B | 6,2 | 6 | 2,0 | 32 | 3 | 10 | 10 | 1,2 | |
| Internação | Grupo A | 25,7 | 19 | 17,7 | 69 | 2 | 58 | 15 | 9,0 | 0,001 |
| | Grupo B | 54,5 | 54 | 20,9 | 38 | 25 | 95 | 10 | 13,0 | |

Houve diferença entre os grupos para o intervalo médio de tempo entre o início dos sintomas e a internação: 15,1 dias no grupo A e 27,1 dias no grupo B (p= 0,029). A média de tempo de hospitalização foi maior para o grupo B: 54,5 dias, contra 25,7 dias para o

grupo A (p= 0,001). Ou seja, os pacientes que desenvolveram RCGM durante a internação e tinham Covid-19 apresentaram sintomas de forma mais tardia e ficaram mais tempo hospitalizados do que os pacientes sem infecção pelo SARS-CoV-2.

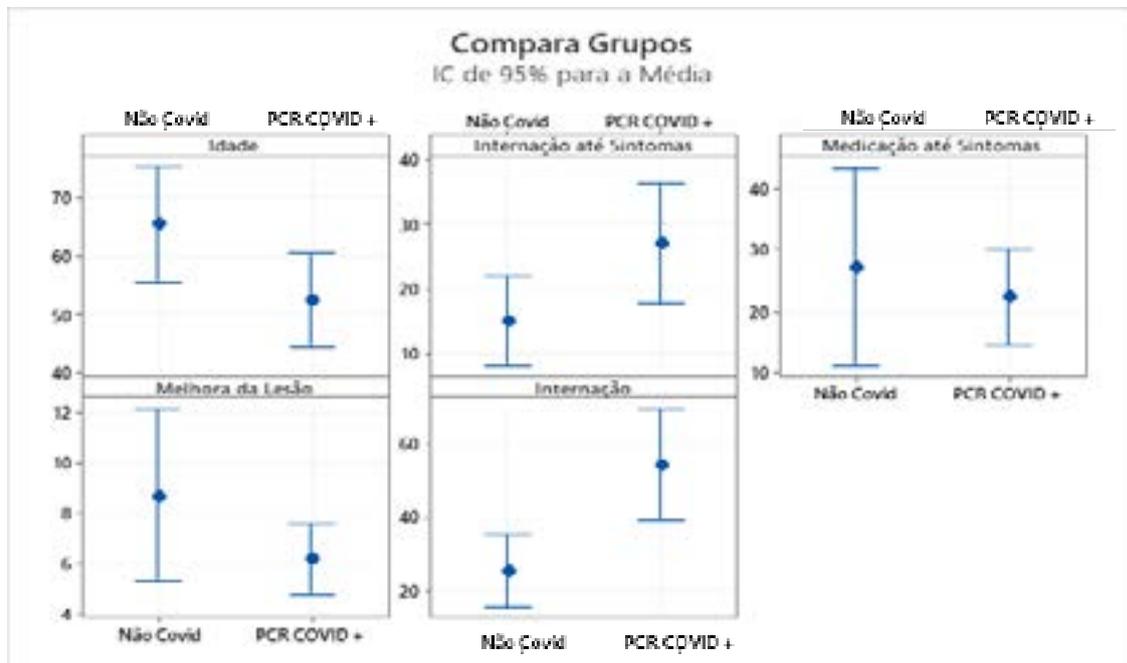


Figura 1 - Comparação entre os grupos A e B - Grupo A: não covid, Grupo B: PCR covid +

Com o intervalo de confiança de 95% a media de idade para o grupo B foi de 56,6 e grupo A de 65,5 anos, dias de internação até o aparecimento dos sintomas (relacionados ao Covid-19), grupo A 15,1 e grupo B 27,1 dias.

Aparecimento dos sintomas a partir do uso da droga suspeita, grupo A 27,3 e grupo B 22,3 dias. Melhora da lesão a partir do início do tratamento grupo A 8,7 e grupo B 6,2 dias. A media dos dias de internação no grupo A 25,7 dias e grupo B - 54,5.

DISCUSSÃO

As RCGM são reações de hipersensibilidade mediada por células T, prevalentes na população adulta e no sexo feminino. Alguns fatores associados como as classes de medicamentos, infecções virais (herpes vírus HHV 6 e 7, CMV, HIV), fatores genéticos e morbidade como insuficiência renal, entre outros, podem aumentar não só o risco para esse tipo de reações, mas também piorar seu prognóstico e evolução¹⁰. Neste trabalho, avaliou-se os fatores relacionados ao perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com e sem infecção por SARS-CoV-2 que evoluíram com RCGM (SSJ/NET, DRESS, PEGA).

Dos 25 pacientes incluídos no estudo, observou-se maior prevalência do gênero feminino em ambos os grupos com uma taxa de mortalidade similar a estudos americanos, onde ela está ao redor de 0-32% (13,14)¹¹⁻¹².

Foram descritas RCGM como SSJ e PEGA na vigência da infecção por SARS-CoV-2 relacionadas ao uso de hidroxiquina e cloroquina^{4,13}. Neste estudo, a RCGM mais relacionada à infecção pelo SARS-CoV-2 foi DRESS. Apesar da hidroxiquina ter sido utilizada em muitas regiões no início da pandemia, os protocolos de atendimento de Covid-19 no hospital onde o estudo foi realizado não incluíam este medicamento, que poderia ter contribuído para a baixa prevalência de SSJ e PEGA.

Na América do Sul, DRESS é a principal RCGM¹⁰. O presente estudo mostrou alta prevalência da DRESS em ambos os grupos, principalmente em pacientes com diagnóstico para Covid-19. Este número poderia ser maior, visto que no início da pandemia ocorreram dificuldades técnicas para a realização de RT-PCR para SARS-CoV-2 devido à alta demanda de pacientes com sintomas de Covid-19. Ocorreu atraso nas coletas e na disponibilização dos resultados. Assim, não foi possível incluir neste estudo 3 pacientes que apresentavam clínica

sugestiva de infecção por Covid-19 e diagnóstico de DRESS, com vidro fosco em tomografia de tórax ou IGM positivo para SARS-CoV-2 em sorologia, mas sem comprovação da infecção por RT-PCR.

Encontrou-se na literatura um relato de caso de DRESS com hidroxiquina como droga mais provável¹⁴. No entanto neste estudo não se observou nenhum caso relacionado a este medicamento pois, não foi incluído nos protocolos iniciais do tratamento do hospital. Os anticonvulsivantes aromáticos e alopurinol costumam ser as causas mais frequentes da DRESS¹⁵. Neste estudo, porém, estes medicamentos foram menos frequentes como agente causal.

O aparecimento das lesões cutâneas no grupo com infecção por Covid-19 ocorreu após a internação em todos os pacientes. Além disso, complicações como insuficiência renal com necessidade de diálise e transferência para a unidade de terapia intensiva (UTI) foram características deste grupo. Estudos anteriores mostram que insuficiências renais, usam drogas intravenosas, antibióticos e infecções virais podem estar associados ao aparecimento das RCGM. Outros fatores como infecção por HIV podem aumentar em até 100 vezes o risco de SSJ e de forma rara, o parvovírus B19, micoplasma e clamídia podem estar associados ao aparecimento da DRESS & SSJ. Febre, linfadenopatia e envolvimento hepático são sintomas frequentes na DRESS⁹⁻¹². Essas características pelo regiSCAR no atual estudo, não foram frequentes ou pelo menos não mencionadas. O envolvimento renal e pulmonar ocasionado pela própria infecção do SARS-CoV-2 dificultou a avaliação dos pacientes ao aplicar os critérios.

As RCGM no grupo B foram prevalentes na população adulta menor de 60 anos, e as internações foram mais prolongadas, chegando a dobrar o número de dias se comparado ao

grupo A. Isso sugere que as RCGM podem ter sido fator de pior prognóstico nos pacientes com Covid-19 ou que as próprias complicações de Covid-19 possam ter aumentado o risco de apresentar as reações. DRESS foi o quadro

mais prevalente durante o período avaliado, principalmente nos pacientes infectados com SARS-CoV-2, inclusive nos 3 pacientes com exames e clínica sugestiva de Covid-19 sem comprovação pelo RT-PCR.

CONCLUSÃO

A prevalência de RCGM em pacientes hospitalizados é de 1:1.000 na literatura. Este estudo mostrou incidência maior em paciente com COVID-19 confirmada por RT-PCR (2:1000), sugerindo que as RCGM poderiam ter relação com infecção pelo SARS-CoV-2, assim como ocorre com os outros vírus. Destacou-se que este número poderia ser maior caso fossem incluídos pacientes com IgM positivo e vidro fosco na tomografia, mas que não foi possível confirmar o diagnóstico

de Covid-19 pelo método RT-PCR. A exposição a maior número de medicamentos, as internações prolongadas e complicações da infecção por SARS-CoV-2 poderiam ter contribuído para o aparecimento das RCGM. É questionado se estariam associadas ao uso de múltiplas drogas em casos graves por Covid-19 ou se a própria infecção poderia predispor à síndrome. Ainda são necessários mais estudos para associar a infecção por Covid-19 com as RCGM.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS. Organização Mundial da Saúde - OMS. Histórico da pandemia de COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 2022 Jun 10]. Disponível em : <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-Covid-19>>.
2. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Cutaneous Side-effects of the potencial COVID-19 drugs. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13476.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):e212-13.
4. Davoodi L, Jafarpour H, Kazeminejad A, Soleymani E, Akbari Z, Razavi A. Hydroxychloroquine-induced Stevens-Johnson Syndrome in COVID-19: a rare case report. *Oxf Med Case Reports.* 2020;6:193-95.
5. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, Chung WH. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res.* 2018;2018:6431694.
6. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an Update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-308.
7. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et. al. ALDEN an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case – control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-68.
8. Miyagawa F, Asada H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2147.
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):229-53.

10. Nguten DV, Vidal C, Chu HC, van Nunen S. Human leukocyte antigen- associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond. *Asia Pac Allergy.* 2019;9(3):e20.

11. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, Phillips EJ. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):547-63.

12. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):60.

13. Schwartz RA, Janniger CK. Generalized pustular figurate erythema: a newly delineated severe cutaneous drug reaction linked with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther.* 2020; 33(3):e13380.

14. Riveiro V, Rodriguez-Núñez N, Méndez-Brea P, Valdés L. DRESS Syndrome in a Patient with SARS-CoV-2 Disease. *Open Respir Arch.* 2020;2(3):205-06.

15. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(3):275-89.