

Reação Anafilática a Dapsona: Relato de caso

Anaphylactic reaction to dapsone: case report

Lorena Batista da Silva¹, Geisa de Queiroz Almeida², Antonio Carlos Beisl Noblat²,
Letícia Maria Silva Amaral¹, Glaucia Noblat de Carvalho Santos², Lúcia de Araújo Costa
Beisl Noblat³

¹ Complexo Hospitalar Universitário
Professor Edgard Santos, Salvador,
Bahia, Brasil.

² Centro de Farmacovigilância,
Complexo Hospitalar Universitário
Professor Edgard Santos, Salvador,
Bahia, Brasil.

³ Universidade Federal da Bahia,
Salvador, Bahia, Brasil.

Autor correspondente:
Lorena Batista da Silva. Complexo
Hospitalar Universitário Professor
Edgard Santos, Bahia, Brasil.
E-mail: lorena.silva.4.1@ebersh.gov.br

Recebido em: 26/07/2024

Aceito para publicação em: 10/03/2025

RESUMO

A dapsona é um antibiótico capaz de inibir a síntese de ácido fólico nas bactérias e produzir um efeito bacteriostático. Reações adversas já foram registradas com o uso deste medicamento. O objetivo deste estudo foi descrever o caso de uma paciente que desenvolveu reação anafilática após a administração da dapsona, revisar a literatura sobre o tema e aplicar algoritmos para avaliação da causalidade. A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade imediata que pode ser potencialmente fatal. Este é o primeiro relato de caso de reação anafilática a dapsona descrito na literatura a partir das pesquisas realizadas pelos autores nas bases de dados.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Reação Adversa; Anafilaxia.

ABSTRACT

Dapsone is an antibiotic capable of inhibiting the synthesis of folic acid in bacteria and producing a bacteriostatic effect. Adverse reactions have already been recorded with the use of this medication. The objective of this study was to describe the case of a patient who developed an anaphylactic reaction after administration of dapsone, review the literature on the subject and apply algorithms to assess causality. Anaphylaxis is an immediate hypersensitivity reaction that can potentially be fatal. This is the first case report of anaphylactic reaction to dapsone described in the literature based on research carried out by the authors in databases.

Keywords: Pharmacovigilance; Adverse Reaction; Anaphylaxis.

Introdução

A dapsona é um antibiótico da classe das sulfonas que apresenta atividade bacteriostática e anti-inflamatória. É comumente utilizado para o tratamento de hanseníase, pneumonia por *Pneumocystis sp.* e doenças dermatológicas.¹ Apesar dos benefícios, seu uso está relacionado ao surgimento de reações adversas, como metemoglobinemia leve, anemia hemolítica, neutropenia, agranulocitose, aumento das transaminases séricas e cefaleia.^{2,3}

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), Reação Adversa a Medicamento (RAM) é definida como uma reação nociva e indesejável que se apresenta após a exposição de um medicamento em doses usuais, para prevenir, tratar ou diagnosticar uma doença ou modificar uma função biológica.⁴

O objetivo deste estudo foi descrever o primeiro caso na literatura de uma reação adversa na qual a paciente desenvolveu reação anafilática após a administração da dapsona, revisar a literatura sobre o tema e aplicar algoritmos para avaliação da causalidade.

Relato de caso

Mulher, 27 anos, com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) foi diagnosticada em 2014, sem história prévia de RAM. Em decorrência de lesões bolhosas em face, dorso, abdome e membros superiores, a paciente procurou atendimento ambulatorial com a equipe de reumatologia de um Hospital Universitário em Salvador, Bahia, sendo prescrito Dapsona. Fez uso do medicamento por 30 dias, quando apresentou mal-estar, disúria intensa e febre. Suspendeu o medicamento por conta própria e evoluiu com melhora.

Após 03 semanas da suspensão do medicamento, foi internada em unidade hospitalar para realização de biópsia renal e de pele devido piora do quadro de lesões hipercrômicas e bolhosas em face e proteinúria de 1,1 g em 24 horas. A equipe assistencial decidiu pela reintrodução da dapsona 50mg/dia. Uma hora após a administração do medicamento, a paciente evoluiu com mal-estar inespecífico, náusea, dispneia sem dessaturação, tontura após deambulação e dor torácica.

No momento da RAM, apresentou glicemia capilar de 103 mg/dL, pressão arterial sistêmica de 80x49 mmHg, frequência cardíaca de 136 bpm e temperatura axilar de 38,0°C. Foi realizada a expansão volêmica com cloreto de sódio 0,9% 500 mL. Apesar da intervenção, a paciente cursou com piora do quadro, apresentando hiperemia conjuntival bilateral e em face, sendo suscitado de reação anafilática.

Como manejo, definiu-se a suspensão do medicamento suspeito, introdução de hidrocortisona 200 mg endovenosa, prometazina 25 mg intramuscular e adrenalina 0,5 mg intramuscular. Paciente evoluiu com melhora do quadro e com a resolução completa nas 24h após as intervenções, permanecendo internada por mais 6 dias para avaliação da doença de base. Este caso foi notificado ao centro de farmacovigilância do hospital e, após validação, apresentado em sessão clínica.

Discussão

A anafilaxia é uma reação de hipersensibilidade imediata, potencialmente grave, que se desenvolve em segundos a minutos, raramente em horas, após a exposição a um agente (medicamentos, drogas, venenos, alimentos, fatores físicos e outras substâncias).^{5,6} Na apresentação clínica, os sintomas podem variar de leve a grave, em alguns casos resolvendo-se de maneira espontânea devido à produção endógena de mediadores.^{7,8}

A reação anafilática envolve mecanismos fisiopatológicos que estão ou não relacionados ao sistema imunológico.⁵ As reações que compreendem a ativação do sistema imune podem ser mediadas por imunoglobulina E, imunoglobulinas G e ativação do complemento por imunocomplexos, sendo que todos culminam na degranulação de mastócitos e basófilos com liberação de mediadores bioquímicos e outras substâncias que são responsáveis por toda a sintomatologia característica da anafilaxia. A sensibilização prévia a um agente pode resultar em manifestações clínicas mais graves em situações de reexposição devido produção dos anticorpos.⁹

Nos casos de reações não imunomediadas, o agente causador estimula de maneira direta os mecanismos da reação, sem precisar haver sensibilização prévia. Em alguns casos, não é possível determinar o mecanismo relacionado à reação e, portanto, são chamados de idiopáticos.⁹

Tabela 1. Medicamentos em uso pela paciente.

MEDICAMENTOS	PERÍODO DE USO	
	Início	Término
Hidroxicloroquina 400 mg VO/dia	2015	Tratamento mantido
Prednisona 60 mg VO/dia	2015	Tratamento mantido
Micofenolato de mofetila 2g VO/dia	19/09/2023	Tratamento mantido
Dapsona 50 mg VO/dia	08/2023	09/2023
Dapsona 50 mg VO/dia	04/11/2023	04/11/2023
Losartana 50 mg VO/dia	03/2023	Tratamento mantido
Carbonato de cálcio 1250 mg (Ca+2=500 mg) + vitamina d 400 UI VO/dia	2015	Tratamento mantido
Sulfato ferroso 40 mg VO 1x ao dia	08/2023	Tratamento mantido

Legenda: VO – via oral; Ca – cálcio; UI – unidades internacionais.
Fonte: Elaborado pelos autores.

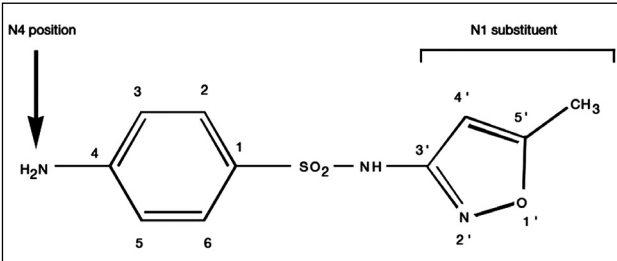
Na base de dados global de reações adversas da OMS, VigAccess, há registro de 10 casos de reação anafilática e 4 de reações anafilatóides associadas ao uso da dapsona. Nas bases Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Embase de estudo publicados até junho de 2024 com a estratégia (“hypersensitivity reaction” OR “anaphylactic reaction” OR anaphylaxis OR “Anaphylactoid Reaction”) AND Dapsone não foram identificados artigos que abordassem especificamente sobre reações anafiláticas induzidas por Dapsona.

Lorenz, Wozel e Scchmitt¹⁰ desenvolveram um estudo de revisão sobre reações de hipersensibilidade à dapsona, no qual identificaram 97 relatos de caso e 17 estudos observacionais. Dos 336 pacientes envolvidos nos estudos, nenhum apresentou reação anafilática. Os sintomas de hipersensibilidade iniciaram em média 28 dias após exposição (variando entre 6 horas a 21 semanas; dados de 166 pacientes) e a recuperação ocorreu após 6 dias a vários meses. Nos pacientes descritos, febre, sinais cutâneos e envolvimento de mucosa corresponderam a 96,6% (281/291), 92% (276/291) e 44,6% (58/130), respectivamente. A hepatite ocorreu em 81,9% dos 298 casos relatados e a linfadenopatia foi reportada em 73,7% de 270 pacientes.

A pesquisa na literatura foi ampliada para a classe das sulfonas e sulfonamidas, visando identificar artigos que relacionassem esses medicamentos, que apresentam estrutura molecular semelhante, com

reações de hipersensibilidade imediatas. Brackett, Singh e Harleen¹¹ observaram que as reações alérgicas do tipo I aos antibióticos sulfonamidas, parecem ser dirigidas pelos substituintes moleculares N1 e, possivelmente, N4 desses agentes (figura 1):

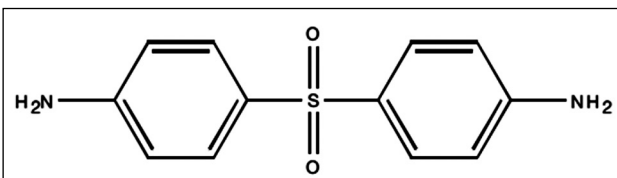
Figura 1. Estrutura química do Sulfametoxazol.



Fonte: Brackett, Singh e Harleen, 2004.

Fazendo um comparativo entre a molécula do sulfametoxazol e da dapsona, ambas apresentam o anel arilamina na posição N4 (Figura 2), podendo, portanto, ser a estrutura responsável por desencadear a reação anafilática da paciente em investigação.¹²

Figura 2. Estrutura química da Dapsona



Fonte: Brackett, Singh e Harleen, 2004.

A anafilaxia foi descrita em um homem de 19 anos, recém diagnosticado com dermatomiosite que iniciou o uso de prednisona e sulfametoxazol-trimetoprima para profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis*. Após dois dias, iniciou um quadro de febre (38,3°C), hipotensão 78/42 mmHg, taquicardia de 120 bpm, lesões reticulares eritematosas e inversões de ondas T. No manejo, houve administração de adrenalina, descontinuação do uso do sulfametoxazol-trimetoprima e, posteriormente, a transferência para unidade de terapia intensiva para reposição volêmica e estabilização do quadro clínico.¹²

Dessa maneira, observa-se que há relatos de reações semelhantes à da paciente com medicamento que possui estrutura símile à dapsona.^{12,13} Concomitante a isto, avaliando-se a temporalidade de início da reação após exposição e a evolução de recuperação, é altamente sugestivo com a administração da Dapsona. Além disso, foi considerado que a paciente cursou com uma reexposição positiva ao medicamento com evolução e desenvolvimento de reação grave.

Na avaliação das causas alternativas, a doença de base foi descartada, pois o surgimento agudo dos sintomas (mal-estar inespecífico, náusea, dispneia, tontura após deambulação, hipotensão, rash e dor torácica) e a recuperação rápida não foram compatíveis com o quadro da paciente. Ademais, não houve mudanças no tratamento da doença que pudessem justificar a melhora dos sintomas. Há relatos na literatura de reação anafilática e anafilactóide para os medicamentos de uso concomitante (tabela 1), porém todos permaneceram sendo utilizados após melhora dos sintomas sem o surgimento de novos eventos adversos.

Na avaliação da causalidade foram aplicados os algoritmos de Naranjo e Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), os quais apresentaram resultados como definida e provável, respectivamente. Obteve-se Categoria A na causalidade da União Europeia e Certa ou Provada na causalidade da OMS. Reação do tipo B, não relacionada à dose.

De acordo com o algoritmo de Naranjo, a reação é classificada como definida quando há uma sequência temporal razoável após a administração do medicamento, reaparecimento com a reexposição e quando não pode ser razoavelmente explicada pelo quadro clínico do paciente.¹⁴ Os algoritmos da OMS e União Europeia seguem a mesma perspectiva do Naranjo e,

portanto, apresentam pontuação máxima na causalidade.¹⁵

Em relação ao algoritmo de Rucam, o fato de não haver informação prévia em bula ou na literatura sobre a dapsona causar a reação, gerou um impacto na pontuação resultando em provável e não altamente provável.¹⁶

Conclusão

A aplicação dos algoritmos demonstrou haver relação causal entre a administração do medicamento e o surgimento da reação. Portanto, com base na relação temporal, evidências científicas e manifestações apresentadas é possível concluir que a reação anafilática foi causada pela Dapsona. Reação grave e tipo B.

Contribuição dos autores

LBS, LACBN, GQA, ACBN: Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; LBS, LACBN, GQA, LMSA: Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; LBS, LACBS, GQA, LMSA, GBNCs, ACBN: Aprovação final da versão a ser publicada; LBS, LACBN, GQA, LMSA, GBNCs, ACBN: Responsabilidade por todos os aspectos do texto na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse com os dados descritos neste artigo.

Financiamento

O estudo foi viabilizado com recursos próprios dos autores.

Declaração de disponibilidade de dados

Todos os dados relevantes para o estudo estão incluídos no artigo.

Editor responsável

Lindemberg Assunção Costa.

Referências

1. Kurien G, Jamil RT, Preuss CV. Dapsone [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/>.

2. Colella MP, Orsi FA, Elizio C.F. Alves, Gabriela, Yamaguti-Hayakawa GG, Erich, et al. A retrospective analysis of 122 immune thrombocytopenia patients treated with dapsone: Efficacy, safety and factors associated with treatment response. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2021; 19(9):2275–86. doi: 10.1111/jth.15396
3. Estève C, Samson M, Guilhem A, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Berthier S, et al. Efficacy and safety of dapsone as second line therapy for adult immune thrombocytopenia: A retrospective study of 42 patients. Kuwana M, editor. *PLOS ONE*. 2017; 12(10): e0187296. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5662230/>
4. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico No 5., editor. Washington, D.C; 2011. Available from: <https://www.paho.org/pt/documentos/rede-pahrf-documento-tecnico-no-5-boas-praticas-farmacovigilancia-para-americas>
5. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2018; 54(3):366–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26357949/>.
6. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145(4):1082–123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017
7. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020; 13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
8. Simons FER. Anaphylaxis, killer allergy: Long-term management in the community. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2006; 117(2):367–77. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(05\)02598-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(05)02598-4/fulltext)
9. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of Allergy and Anaphylaxis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2022; 40(1):1–17. doi: 10.1016/j.emc.2021.08.007
10. Schmitt J, Lorenz M, Wozel G. Hypersensitivity Reactions to Dapsone: A Systematic Review. *Acta Dermato Venereologica*. 2012; 92(2):194–9. doi: 10.2340/00015555-1268
11. Brackett CC, Singh H, Block JH. Likelihood and Mechanisms of Cross- Allergenicity Between Sulfonamide Antibiotics and Other Drugs Containing a Sulfonamide Functional Group. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(7):856–70. doi: 10.1592/phco.24.9.856.36106
12. Ritu Swali, Lee M. Anaphylactoid Reaction from Trimethoprim- Sulfamethoxazole with Subsequent T-wave Inversions in a Young Patient with Dermatomyositis. *PubMed*. 2019; 12(11):20–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32038752/>
13. Persichino J, Made Sutjita. Anaphylactic-like reaction from trimethoprim- sulfamethoxazole in a patient with AIDS. *International Journal of STD & AIDS*. 2015; 27(7):595–7. doi: 10.1177/0956462415587442
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 30(2):239–45. doi: 10.1038/clpt.1981.154
15. Organização Mundial de Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde. Brasília.p. 30. 2005. Available from: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>
16. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993; 46(11):1323–30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

