

Dapsona como alternativa no tratamento de urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos*

*Dapsone as an alternative to the treatment of chronic urticaria non-responsive to antihistamines**

Juliana Soares Pires¹

Ana Paula Fusel de Ue²

Wellington de Jesus Furlani³

Patrícia Karla de Souza⁴

Osmar Rotta⁵

Resumo: FUNDAMENTOS – A urticária crônica é dermatose que interfere negativamente na qualidade de vida de seus portadores. O tratamento clássico com anti-histamínicos muitas vezes é ineficaz.

OBJETIVO – Avaliar a eficácia e a segurança do uso da dapsona no tratamento da urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos.

MÉTODOS – Realizou-se estudo retrospectivo mediante a revisão de prontuários de pacientes atendidos em ambulatório especializado em urticária entre novembro de 1996 e março de 2007.

RESULTADOS – Foram avaliados 20 pacientes com urticária crônica de difícil controle, que receberam tratamento com dapsona na dose de 100mg/dia. Associados à dapsona, foram mantidos anti-histamínicos em altas doses, que, isoladamente, não controlavam os sintomas. Quatorze pacientes (70%) responderam com melhora do quadro, observada tanto na diminuição ou desaparecimento das lesões quanto na redução do prurido; três (15%) não obtiveram nenhum sucesso com a medicação; e três (15%) tiveram o tratamento suspenso em decorrência de efeitos colaterais.

CONCLUSÃO – Neste estudo, conclui-se que a dapsona é opção segura e eficaz para pacientes com urticária crônica grave não responsiva a anti-histamínicos.

Palavras-chave: Antagonistas dos receptores H1 de histamina; Dapsona; Urticária

Abstract: BACKGROUND – Chronic urticaria is a dermatosis that negatively interferes in quality of life of affected individuals. The classic treatment with antihistamines is many times ineffective.

OBJECTIVE – To evaluate the efficacy and safety of using dapsone in the treatment of chronic urticaria non-responsive to antihistamines.

METHODS – A retrospective study was carried out by reviewing the medical charts of patients seen at an outpatient's clinic specialized in urticaria, between November 1996 and March 2007.

RESULTS – Twenty patients with difficult to control chronic urticaria and who were treated with 100 mg/day of dapsone were evaluated. High doses of antihistamines were maintained and associated with dapsone. Antihistamines alone did not control symptoms. Fourteen patients (70%) presented good results, observed in the reduction or disappearance of lesions as well as in reduced pruritus; three patients (15%) did not get any success with the medication; and three (15%) had the treatment interrupted due to side effects.

CONCLUSION – In this study it can be concluded that dapsone is a safe and efficient option for patients presenting severe chronic urticaria non-responsive to antihistamines.

Keywords: Dapsone; Histamine H1 antagonists; Urticaria

Recebido em 07.05.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 20.09.2008.

* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Médica dermatologista. Especializanda do Ambulatório de Urticária do Grupo de Dermatoses Imunoambientais do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica dermatologista. Pós-graduanda do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico dermatologista. Médico colaborador do Ambulatório de Urticária do Grupo de Dermatoses Imunoambientais do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM). Médica responsável pelo Ambulatório de Urticária do Grupo de Dermatoses Imunoambientais do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor adjunto e chefe do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM). Docente responsável pelo Ambulatório de Urticária do Grupo de Dermatoses Imunoambientais do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/EPM) – São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A urticária é dermatose comum que afeta de 12 a 25% da população, em algum momento da vida.^{1,2} Caracteriza-se pela presença de pápulas e placas eritemato-edematosas, usualmente pruriginosas, denominadas urticais. As urticais são transitórias e, na maioria dos tipos de urticária, não duram mais de 24 horas.¹ Do ponto de vista histopatológico, observa-se edema da derme e do subcutâneo, devido ao extravasamento de plasma através dos vasos sanguíneos. Quando o edema se restringe à derme, formam-se as urticais e, quando se estende ao subcutâneo, origina o angioedema. Essas duas condições podem ocorrer juntas ou isoladas.³

A urticária é considerada crônica quando episódios de urticais e angioedema ocorrem repetidamente por no mínimo seis semanas.¹ Pode ser subdividida, conforme o tipo clínico, em urticária comum, urticária física, angioedema sem urticais, urticária de contato, urticária vasculite e síndromes urticarianas raras, como Muckle-Wells e Schnitzler.⁴ A urticária física é classificada, de acordo com o estímulo desencadeante, em urticária colinérgica, dermatografismo, urticária de pressão tardia, urticária ao frio, urticária solar, urticária aquagênica, urticária ao calor localizado e angioedema vibratório.³

A urticária crônica é doença extremamente debilitante.^{5,6} Embora sejam poucos, os estudos avaliando a qualidade de vida desses pacientes mostram o bem-estar afetado tanto no desempenho de funções objetivas quanto na avaliação subjetiva do próprio paciente.⁵ O'Donnell *et al*⁷ encontraram escore de estado de saúde comparável ao de doentes com coronariopatias nos portadores de urticária crônica. Em outro estudo, Baiardin *et al*⁸ observam que tanto o estado de saúde quanto o nível de satisfação do paciente é pior na urticária crônica em comparação a alergias respiratórias.

O tratamento da urticária crônica é um desafio. Os anti-histamínicos são considerados drogas de primeira linha.^{1,3,6} Frequentemente, doses duas ou três vezes acima das recomendadas pelos fabricantes são usadas sem controle efetivo dos sintomas, sobretudo nos pacientes com urticária crônica comum (UCC) e urticária de pressão tardia (UPT).⁶ Em alguns casos é necessária a introdução de corticosteróides por curto período de tempo, porém com freqüentes recidivas após a suspensão.⁹ O uso prolongado de corticóides sistêmicos não é recomendado devido ao grande número de efeitos colaterais.⁹ A ciclosporina é alternativa em pacientes não responsivos, mas é droga de difícil manejo, e cujo uso a longo prazo provoca muitos efeitos adversos.⁹ Várias outras opções, como dapsona, colchicina, cloroquina, sulfasalazina e metotrexate são citadas na literatura, mas faltam estudos con-

trolados comprovando seu valor.^{1,3,5,6,9}

Este relato de experiência com uso da dapsona em pacientes de ambulatório especializado em urticária tem o propósito de ajudar na busca de novas opções terapêuticas para o tratamento da urticária crônica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 25 pacientes adultos, sendo 21 do sexo feminino e quatro do sexo masculino, atendidos entre novembro de 1996 e março de 2007 no Ambulatório de Urticária do Grupo de Dermatoses Imunoambientais do Departamento de Dermatologia da Unifesp/Escola Paulista de Medicina. A avaliação foi realizada mediante revisão dos prontuários.

Todos os pacientes tinham diagnóstico de urticária crônica e foram subdivididos conforme o tipo clínico: 14 pacientes com urticária crônica comum, nove com urticária crônica comum associada a urticária de pressão tardia, e dois pacientes com urticária de pressão tardia. Os pacientes com diagnóstico de urticária vasculite foram excluídos do estudo, uma vez que ela é, histologicamente, uma vasculite leucocitoclástica.³

Os casos incluídos no estudo apresentavam doença com forma clínica de difícil controle (UCC e UPT) e muito sintomática. Estavam em tratamento com anti-histamínicos de primeira e segunda geração em altas doses, sem resposta satisfatória. Alguns já haviam sido tratados, sem sucesso, com imunossuppressores como prednisona, metotrexate e azatioprina.

A dapsona foi introduzida após realização de exames laboratoriais de triagem, que consistiram de hemograma, função hepática, bilirrubinas, contagem de reticulócitos e de glicose-6-fosfatodesidrogenase (G6PD). A função hepática, o hemograma e a contagem de reticulócitos foram repetidos nos 15^o, 30^o e 60^o dias de tratamento e, posteriormente, em intervalos de dois meses. A dosagem inicial foi de 100mg/dia, com redução gradual nos casos em que o bom controle da doença permitiu. A dapsona foi associada aos anti-histamínicos, que os pacientes estavam usando previamente, mas que, isolados, não controlavam o quadro.

A cada consulta, após o início da dapsona, foi realizada avaliação objetiva (pelos médicos) e subjetiva (pelos próprios pacientes) da resposta ao tratamento. Na análise médica avaliaram-se os efeitos sobre a quantidade de lesões e a freqüência das crises. Os pacientes, além desses aspectos, emitiram sua impressão sobre a presença e intensidade do prurido e sobre o impacto na qualidade de vida. Dependendo da resposta positiva ou negativa ao tratamento, os pacientes foram classificados nos grupos "sucesso" ou "falha".

Foram identificadas variáveis que poderiam interferir no resultado obtido com o tratamento, como idade e sexo dos pacientes, tempo de doença, tempo de seguimento após a introdução do medicamento, o subtipo clínico da urticária e o tipo de celularidade predominante no exame anatomopatológico. Os testes t-Student, soma de postos de Wilcoxon e exato de Fisher foram utilizados para avaliar a significância estatística da associação entre essas variáveis e o sucesso ou falha do tratamento. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Dos 25 pacientes avaliados inicialmente, cinco perderam o seguimento imediatamente após a introdução de dapsona e foram excluídos da análise dos resultados. Dos 20 pacientes estudados, 14 (70%) responderam com melhora do quadro, observada tanto na diminuição ou desaparecimento das lesões quanto na redução do prurido e frequência das crises, e melhora na qualidade de vida. Três pacientes (15%) não obtiveram nenhum sucesso (falha) com a medicação, e três (15%) apresentaram efeitos colaterais, sendo dois casos de hemólise, com aumento da bilirrubina indireta e icterícia, e um de queixa de náuseas e mal-estar. Os casos de suspensão do tratamento por efeitos colaterais foram somados às falhas na análise dos resultados (Gráfico 1).

As idades variaram entre 21 e 78 anos, com média de 45 anos (DP = 14,5). A média de idade foi praticamente igual no grupo sucesso (44 anos) e falha (45 anos), não tendo havido nenhuma contribuição dessa variável na resposta terapêutica ($p = 0,8388$; teste t-Student). Quanto a sexo, também não houve interferência estatisticamente significativa nos resultados ($p = 0,549$; teste de Fisher) (Tabela 1).

O tempo de doença variou de um a 30 anos (média de seis anos, DP = 7,4). Essa variável não interferiu na resposta ao tratamento com dapsona ($p = 0,9667$; teste da soma de postos de Wilcoxon). O tempo de seguimento após a introdução de dapsona variou entre um mês e três anos, com média de 8,7

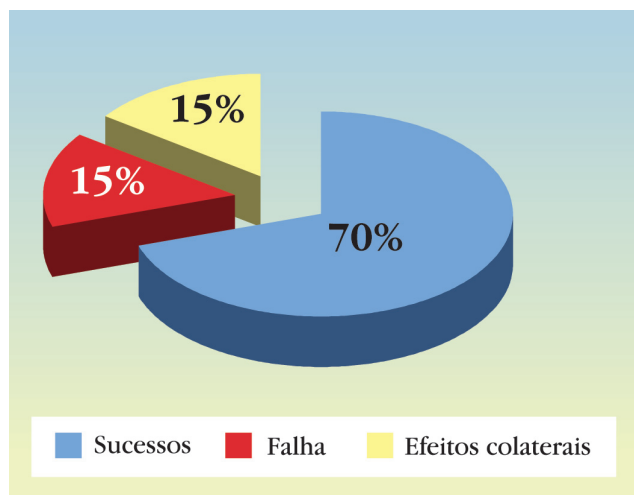


GRÁFICO 1: Resultado do uso de dapsona em pacientes com urticária crônica nãoresponsiva a anti-histamínicos

meses (DP = 10), e foi significativamente maior no grupo sucesso ($p = 0,0061$; teste da soma de pontos de Wilcoxon). Esse fato é explicado pela suspensão precoce do medicamento nos pacientes que não obtiveram melhora da doença ou que apresentaram efeitos colaterais.

Dos pacientes que concluíram o estudo, 11 tinham urticária crônica comum; oito, associação de urticária crônica comum e urticária de pressão tardia; e um, urticária de pressão tardia. Na análise dos resultados, não houve interferência do subtipo clínico na resposta ao tratamento com dapsona ($p = 1,000$; teste exato de Fisher) (Tabela 2).

Dos 20 casos estudados, 19 tinham resultado de biópsia com diagnóstico de urticária e discriminação do tipo de infiltrado celular predominante. Os exames anatomopatológicos foram subdivididos em urticária eosinofílica (dois pacientes), urticária neutrofílica (12 pacientes), urticária mista (cinco pacientes). O tipo histopatológico da urticária não interferiu na resposta terapêutica à dapsona ($p = 1,000$; teste exato de Fisher) (Tabela 3).

Tabela 1: Resposta à dapsona na urticária crônica segundo o sexo dos pacientes

| Sexo | Grupo | | Total |
|--------------|----------|-----------|-----------|
| | Falha | Sucesso | |
| Feminino | 4 25% | 12 75% | 16 |
| Masculino | 2 50% | 2 50% | 4 |
| Total | 6 | 14 | 20 |

$p = 0,549$; teste exato de Fisher

TABELA 2: Resposta à dapsona conforme o tipo clínico da urticária crônica

| Tipo clínico | Grupo | | | | Total |
|--------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | Falha | | Sucesso | | |
| UCC | 3 | (27,27%) | 8 | (72,73%) | 11 |
| UCC + UPT | 3 | (37,5%) | 5 | (62,5%) | 8 |
| UPT | 0 | 1 (100%) | 1 | | |
| Total | 6 | | 14 | | 20 |

P = 1,000; teste exato de Fisher

UCC: urticária crônica comum; UPT: urticária de pressão tardia

DISCUSSÃO

A dapsona foi sintetizada em 1908, e seus efeitos antibacterianos começaram a ser estudados no final da década de 1930.^{10,11} Os primeiros resultados de testes com dapsona em hanseníase foram publicados em 1943, e, em 1949, a dapsona oral foi introduzida como tratamento de hansenianos por pesquisadores no Brasil, Nigéria e Guiana Francesa.¹⁰ A partir de então, diversos estudos demonstraram a efetividade da dapsona em dermatoses inflamatórias, sendo considerada tratamento de escolha na dermatite herpetiforme e na pustulose subcórnea de Sneddon e Wilkinson.¹⁰ Outras indicações baseadas apenas em relatos incluem casos graves de acne, doença de Behçet, penfigóide bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida, eritema *elevatum diutinum*, urticária vasculite, entre outras.¹¹⁻¹⁴

A dapsona tem-se mostrado efetiva no tratamento de doenças que se caracterizam pelo acúmulo anormal de neutrófilos na pele.^{10,15} Embora o mecanismo de ação não esteja completamente elucidado, sabe-se que nos casos efetivamente tratados pela dapsona, o infiltrado neutrofílico desaparece.¹⁵ Esse efeito

ocorreria pela capacidade da dapsona de afetar a quimiotaxia de neutrófilos, pela inibição da produção de estímulos quimiotáticos ou do bloqueio da resposta neutrofílica aos sinais quimiotáticos.¹⁵ Além disso, a dapsona inibe a aderência dos neutrófilos na zona da membrana basal, sendo esse efeito dose-dependente,¹⁰ e diminui a geração de produtos oxidantes com efeitos deletérios sobre os tecidos, pela inibição da ação de peroxidases neutrofílicas e eosinofílicas.¹⁰

Alguns relatos de casos^{16,17} e estudos abertos¹⁸⁻²⁰ têm observado bom resultado em pacientes com urticária crônica de difícil controle tratados com dapsona. Tal fato poderia ser explicado pelo tipo de celularidade predominante na biópsia. Tharp, em 1996, biopsiou lesões de urticária, encontrando três padrões de apresentação: esparso infiltrado de células mononucleares (linfócitos-predominantes), denso infiltrado perivascular composto por neutrófilos, eosinófilos e monócitos (polimorfonucleares-predominantes) e urticária vasculite.² Os casos com predomínio de linfócitos apresentaram boa resposta ao tratamento com anti-histamínicos.² Já aqueles em que predominavam os polimorfonuclea-

TABELA 3: Resposta à dapsona conforme o tipo histológico da urticária crônica

| Tipo histológico | Grupo | | | | Total |
|------------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | Falha | | Sucesso | | |
| Eosinofílica | 1 | (50%) | 1 | (50%) | 2 |
| Mista | 1 | (20%) | 4 | (80%) | 5 |
| Neutrofílica | 4 | (33,33%) | 8 | (66,67%) | 12 |
| Total | 6 | | 13 | | 19 |

P = 1,000; teste exato de Fisher

res necessitaram da associação de drogas com ação antiinflamatória para seu efetivo controle.²

Todos os casos incluídos neste estudo eram pouco responsivos ao tratamento com anti-histamínicos isolados e apresentavam infiltrado celular denso ao exame histopatológico. Quanto ao tipo de infiltrado celular predominante, na maioria dos casos encontravam-se neutrófilos (urticária neutrofilica e mista). Em apenas dois casos, os eosinófilos predominavam (urticária eosinofílica). Não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados em função do tipo de celularidade predominante. Tal fato pode ser explicado pela capacidade da dapsona de proteger os tecidos de injúrias mediadas tanto por neutrófilos quanto por eosinófilos, através da inibição de radicais livres.¹⁰ Além disso, o pequeno número de casos de urticária eosinofílica nessa amostra compromete a análise dos resultados.

As reações hematológicas, como a metemoglobinemia e a hemólise, são citadas como os principais efeitos colaterais da dapsona.^{10, 15} Esses efeitos podem ser minimizados não se ultrapassando a dose diária de 100mg em pessoas saudáveis e 50mg em indivíduos com deficiência de G6PD.¹⁰ Além disso, deve ser realizado monitoramento laboratorial dos valores das células sangüíneas e contagem de reticulócitos.¹⁰ Outros efeitos graves, como a síndrome da sulfona, podem ocorrer, porém são raros (0,5% dos pacientes) e não costumam representar empecilho ao uso do medicamento.¹⁵

Em conformidade com os resultados apresentados na literatura,^{18, 19} essa experiência clínica demonstrou que a dapsona é boa alternativa nos casos de urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos. Além

do controle satisfatório da doença, destaca-se o baixo custo do tratamento, a baixa frequência de efeitos colaterais e a relativa facilidade de monitorar e evitar tais efeitos. Outras medicações utilizadas na urticária de difícil controle, como os corticosteróides e a ciclosporina, são de manejo muito mais complexo. O uso prolongado de corticóides apresenta risco de efeitos adversos, como diabetes melitus, úlcera péptica, catarata, hipertensão e outros.¹ A ciclosporina precisa de monitoração rigorosa dos níveis séricos, da função renal e da pressão arterial dos pacientes, além de ser medicamento de alto custo.¹

As limitações aqui apresentadas decorrem do fato de se tratar de estudo aberto, não controlado e não randomizado, passível de viés estatístico. O pequeno número de casos avaliados também dificulta a análise estatística aprofundada. Considerando a realidade de ambulatório em hospital público e as dificuldades dos pacientes para adquirir medicamentos, a dapsona mostrou-se alternativa segura e eficaz, sendo considerada pelos autores importante opção de segunda linha. A comprovação dessa eficácia demanda a realização de estudo prospectivo duplo-cego em pacientes com UCC e UPT não responsivos a anti-histamínicos para comprovar esta eficácia.

CONCLUSÃO

São necessários mais estudos para comprovar a ação da dapsona no tratamento da urticária crônica. No ambulatório focalizado no estudo acumulou-se experiência clínica de mais de 10 anos, que demonstrou ser esse medicamento seguro, eficaz, de baixo custo e muito útil no manejo de pacientes com quadros de difícil controle. □

REFERÊNCIAS

1. Kozel MMA, Sabroe RA. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64:2515-36.
2. Tharp MD. Chronic urticaria: pathophysiology and treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:S325-30.
3. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:645-57.
4. Grattan CEH. The urticaria spectrum: recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:217-21.
5. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA2 LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 2006;61:321-31.
6. Dibbern DA Jr, Dreskin SC. Urticaria and angioedema: an overview. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:141-62.
7. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136:197-201.
8. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*. 2003;58:621-3.
9. Tedeschi A, Airaghi L, Lorini M, Asero R. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:297-305.
10. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:420-34.
11. Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y. Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol*. 2000;18:37-53.
12. Muramatsu C, Tanabe E. Urticarial vasculitis: response to dapsone and colchicine. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:1055.
13. Nürnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol*. 1995;75:54-6.
14. Fortson JS, Zone JJ, Hammond E, Groggel GC. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15:1137-42.
15. Sago J, Hall RP. Dapsone. *Dermatol Ther*. 2002;15:340-51.
16. Boehm I, Bauer R, Bieber T. Urticaria treated with dapsone. *Allergy*. 1999;54:765-6.
17. Dayani A, Gould DJ, Cambell S. Delayed pressure urticaria: treatment with dapsone. *J Dermatol Treat*. 1992;3:61-2.
18. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:254-5.
19. Engin B, Özdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:481-6.
20. Criado RFJ, Criado PR, Martins JEC, Valente NYS, Michalany NS, Vasconcellos C. Urticaria unresponsive to antihistaminic treatment: an open study of therapeutic options based on histopathologic features. *J Dermatol Treat*. 2008;19:92-6.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Juliana Soares Pires
Avenida Onze de Junho, 730, apt 62, Vila Clementino
04041-002 São Paulo - SP
Tel./Fax: (11) 35824958 / 76610070 / 36490901
E-mail: juspires@hotmail.com

Como citar este artigo / *How to cite this article*: Pires JS, Ue APF, Furlani WJ, Souza PK, Rotta O. Dapsone como alternativa no tratamento de urticária crônica não responsiva a anti-histamínicos. *An Bras Dermatol*. 2008;83(5):413-8.