

# Síndrome de hipersensibilidade à dapsona: revisão sistemática dos critérios diagnósticos<sup>1</sup>

## *Dapsone hypersensitivity syndrome: a systematic review of diagnostic criteria*

Craziela Carneiro Leta<sup>2</sup>Maria Esther Paes de Almeida Dos Santos Simas<sup>3</sup>Maria Leide W de Oliveira<sup>4</sup>Maria Kátia Gomes<sup>5</sup>

### RESUMO

A importância mundial da farmacovigilância vem aumentando, mesmo nos países subdesenvolvidos. Neste contexto, a síndrome de hipersensibilidade à dapsona (SHD), um efeito colateral raro e potencialmente grave, deve ser considerada, sem, entretanto, comprometer a segurança da droga e sua ampla utilização. Objetivando padronizar os critérios diagnósticos da síndrome, realizou-se uma revisão sistemática da literatura analisando trabalhos publicados de quinze países endêmicos entre 1956 e 2001. Cento e oito casos foram reportados neste período, destes 96,2% após 1980, com 13,3% de óbitos. Neste grupo, 59% apresentaram a síndrome completa – febre, rash, linfadenomegalia e hepatite, enquanto 41% expressaram forma incompleta. A taxa de mortalidade do grupo que preenche os critérios de SHD completa foi de 9,6% e não houve associação estatística com injúria hepática. Todavia ressalta-se a pouca qualidade dos dados coletados, o que reforça a necessidade de relatos mais precisos em futuras publicações.

**Descritores:** hanseníase; tratamento; dapsona; síndrome sulfônica; síndrome de hipersensibilidade à dapsona.

### INTRODUÇÃO

A síndrome de hipersensibilidade à dapsona (SHD) ou a “dermatite das seis semanas” é considerada rara e foi descrita por Lowe, em 1950, e por Allday e Barnes, em 1951. Ocorre com maior frequência entre a quarta e sexta semana do início do uso da droga. Consiste de dermatite esfoliativa associada a uma síndrome mononucleose símile (febre, linfadenomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia) e doença hepática aguda induzida por droga (SMITH, 1988; KUMAR et al., 1998; NARASIMHA et al., 2001).

Apesar dos benefícios da poliquimioterapia e do uso freqüente da droga no sistema básico de saúde mundial, sem avaliação laboratorial prévia, as discrasias sanguíneas (AHMADI, 1996; MILLIAM, 1988) como paraefeito são bastante freqüentes. A verdadeira repercussão destes efeitos da dapsona (DDS) na morbidade secundária permanece obscura, acrescido do fato de a terapêutica ser auto-administrável.

O exato mecanismo fisiopatogênico da SHD é controverso. Há três hipóteses - uma resposta imune e humoral, com a produção de anticorpos IgG anti-DDS (AGREWALA, 1989); reação tipo hipersensibilidade tardia e citotóxica com diferentes populações de linfócitos produzindo citocinas como IL-2, IL-5, IFN gama (TROUB et al., 1998); e uma via de metabolização hepática relacionada a acetilação e hidroxilação do DDS produzindo metabólitos tóxicos (BLULUHM, 1999). A reação de hipersensibilidade não é dose relacionada enquanto a injúria hepática parece ser influenciada pelo tempo de uso da droga antes do início dos sintomas (TOMECKI et al., 1981; SMITH, 1988; NARASIMHA et al., 2001). A relação entre o fenótipo de acetilação e os efeitos bioquímicos e hematológicos permanece desconhecida. Recentemente, estudos experimentais apontaram um metabólito ativo da dapsona oriundo da via do citocromo P450 participando da gênese das discrasias sanguíneas. Há possibilidade do envolvimento da via do citocromo P450 na síntese do CYP3A induzida pela rifampicina

Recebido em 17/02/2003. Aceito em 23/06/2003

<sup>2</sup> INSTITUIÇÃO: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Serviço de Dermatologia

<sup>2</sup> Trabalho apresentado no 57º CONGRESSO BRASILEIRO DE DERMATOLOGIA, setembro/2002, agraciado com o 2º lugar do 2º Prêmio La Roche-Posay de Incentivo a Dermatologia.

(QUEIROZ, 1997).

Smith (1988) ressalta a escassez de relatos de casos no período de 1956 a 1980, período anterior à difusão do uso da rifampicina, com apenas duas publicações. A partir de 1980, após introdução da PQT (RICHARDUS et al., 1989; KUMAR et al., 1998; NARASIMHA et al., 2001), a SHD voltou a ser

descrita. A interação entre DDS – rifampicina e a presença de um sistema de notificação melhor organizado são hipóteses que também tentam explicar seu ressurgimento. Wozel et al. (1998) analisaram 103 casos entre 1949 a 1945, concluindo ser a SHD um evento extremamente raro, com uma mortalidade aproximada de 15% e evolução favorável em 85% dos casos.

**Tabela 1.** Distribuição dos 33 artigos analisados nesta revisão, segundo Autor, ano de publicação e local de publicação, no de pacientes com SHD, desenho do estudo, sintomatologia, resultados de TGO/TGP, desfecho e uso de corticoterapia.

Referência	País	N	Desenho		$\Delta t$	Principais Sintomas					TGO/ TGP	Desfecho			Cort
			RC	Cs		febre	rash	Linf.	hepm	Esplm		Fav	Desf	óbito	
Leiker, 1956	N. Guiné	3		X	6	3/3	3/3	3/3	0/3	3/3	Ø	2/3		1/3	2/3
Potter, 1967	EUA	1	X		3	X	X	No	X	X	normal	X			No
Sardari, 1980		1	X		6	X	X	No	X	No	X	X			X
Frey, 1981	EUA	1	X		3	X	X	X	X	X	X			X	X
Tomecki, 1981	EUA	1	X		2	X	X	X	X	X	X	X			X
Kromann, 1982	Dinamarca	1	X		2	X	X	X	X	No	X	X			No
Mohamed, 1984	Malásia	3		X	3	3/3	3/3	3/3	1/3	0/3	1/3	3/3			0/3
Arunthathi, 1984	Índia	2		X	6	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	Ø	Ø			0/2
Joseph, 1985	Tailândia	4		X	5	4/4	4/4	4/4	1/4	0/4	Ø	X			3/4
Gupta, 1985	Índia	3	X		3	X	X	X	X	X	X			X	X
Sharma, 1985	Índia	3		X	3	3/3	3/3	3/3	1/3	1/3	1/3	3/3			1/3
Rose, 1985	Guiana														
Jamrozik, 1986	Austrália	2		X	5	2/2	2/2	1/2	2/2	0/2	2/2		1/2	1/2	1/2
Smith, 1986	Índia	1	X		Ø	X	X	X	X	No	X			X	X
Johnson, 1986	EUA	1	X		0	X	No	No	X	No	X	X			
Khare, 1987	Índia	1	X		4	X	X	X	X	No	X	X			X
Smith, 1988	Tailândia			X											
Wille, 1988	EUA	1	X		2	X		No	No	No	X	X			No
Richardus, 1989	Tailândia	13		X	4	13/13	13/13	7/13	2/13	0/13	6/13	9/13		3/13	3/13
Pavithran, 1990	Índia	1	X		5	X	X	X	X	No	X	X			X
Chan 1991	Singapura	1	X		5	X	X	X	X	No	X	X			X
Ramanan, 1991	Índia	1	X		4	X	X	X	X	No	X	X			X
Gokhale, 1992		18			Ø	18/18	11/18	18/18	10/18	0/18	13/18	17/18		1/18	18/18
Reeve, 1992	Vanuatu	9		X	5	9/9	9/9	0/9	1/9	1/9	Ø	5/9		4/9	1/9
Rege, 1994	Goa	9		X	5	9/9	9/9	9/9	9/9	9/9	9/9	8/9		1/9	9/9
Opromolla, 1994	Brasil	1	X		6	X	X	X	X	X	X			X	No
Gallo, 1995	Brasil			X											
Prussick, 1996	Canadá	1	X		5	X	X	X	No	No	X	X			X
Cabrera, 1997	Argentina			X											
Kumar, 1998	Índia	17		X	Ø	16/17	13/17	14/17	10/17	2/17	17/17	16/17	1/17		8/17
Andrade, 1999	Brasil	1	X		2	X	X		X	No	Ø		X		No
Barbosa, 2000	Brasil	1	X		4	X	X	No	No	No	No	X			X
Narasimha, 2001	Índia	5	X		3	5/5	5/5	5/5	5/5	1/5	4/5	5/5			2/5

## METODOLOGIA

A revisão sistemática é definida como aplicação de estratégias científicas que limitem o viés de seleção dos artigos, avaliação dos artigos com espírito crítico e a síntese de todos os estudos relevantes em um tópico específico (PERISSÉ et al., 2001). Este tipo de estudo é útil quando resultados de vários estudos discordam quanto à magnitude ou à direção de um efeito, quando as amostras analisadas são relativamente pequenas ou quando ensaios para avaliar determinado assunto são caros ou demandam longo tempo para serem realizados. Desta forma a revisão sistemática se aplica no estudo da síndrome de hipersensibilidade à dapsona por ser um evento raro com tamanhos amostrais pequenos.

Trinta e três artigos foram coletados nas bases de dados MEDLINE, LILACS e MedCaribe (no período de 1970 a 2001), no “Leprosy literature compact disk” (entre 1913 e 1991) e nos Anais Brasileiros de Dermatologia (entre 1912 e 1999). As palavras chaves utilizadas na pesquisa foram: síndrome de hipersensibilidade à dapsona, dermatite das seis semanas, síndrome da dapsona, síndrome sulfônica, dapsona, dermatite, hepatite, reações de hipersensibilidade à dapsona e envolvimento hepático versus dapsona. Uma procura ativa foi feita visando encontrar trabalhos não publicados como informação suplementar. Os protocolos sugeridos pela biblioteca Cochrane também foram pesquisados (WOZELL, 1998).

Os critérios de inclusão foram: (i) casuísticas/estudos e periódicos publicados, além de dados oficiais do Ministério de

Saúde; (ii) um relato de caso de SHD; (iii) presença de informações sobre manifestações clínicas e laboratoriais. Os critérios de exclusão foram: ausência dos aspectos clínicos, como rash, febre, linfonodomegalia generalizada e hepatomegalia. Especificamente, quando a hepatomegalia estava ausente, a presença de enzimas hepáticas alteradas foi outro critério de inclusão.

As questões analisadas foram: (a) presença de sintomas cardinais – febre, linfonodomegalia, hepatomegalia e hepatite aguda; (b) o tempo de uso da dapsona; (c) alteração de enzimas hepáticas; (d) evolução; (e) tratamento e (f) tipo de estudo (relato de caso x casuística).

## RESULTADOS

As informações sobre os pacientes foram obtidas de trinta e três artigos. A tabela 1 apresenta todos os artigos de acordo com os seguintes dados: autor, ano de publicação, país onde o estudo foi realizado, o estilo do estudo (relato de caso versus casuísticas), os sintomas e sinais clínicos principais encontrados nos casos relatados, a presença ou não de alterações laboratoriais da função hepática, a evolução e o uso ou não de corticóide no tratamento. Como convenção, a descrição do sinal ou sintoma em um paciente foi representada por um X nos estudos de relato de caso. E através da relação entre o número de casos com o sintoma e o número total de casos nos trabalhos tipo casuística. Os autores encontraram 108 casos relatados, 96,2% destes ocorreram após 1980. As maiores casuísticas procederam da Índia (GOKHALE, 1992; KUMAR, 1998) e da Tailândia (RICHARDUS, 1989). Três casos foram excluídos por não conterem as informações adotadas para a análise deste estudo (GALLO, 1995). RICHARDUS (1989) e JAMROZIK (1985) descreveram casos em membros de uma mesma família, sugerindo determinação genética de fenótipos enzimáticos. WILLE (1988) relatou uma forma incompleta de DHS, pois não havia dermatite, todos os outros sintomas estavam presentes.

A síndrome completa, caracterizada por rash, febre, linfadenopatia, hepatomegalia, alterações clínicas ou laboratoriais da função hepática, foi encontrada em 59,0% dos casos (62/105) e a forma incompleta em 41% (43/105). Analisando o grupo dos 105 pacientes, 70% se recuperaram sem complicações clínicas, enquanto 13,3% faleceram (14/105). Um fator inesperado foi uma mortalidade de 9,6% (6/62) no grupo de forma completa, enquanto no grupo de forma incompleta foi de 18,6% (8/43).

Envolvimento hepático foi relatado em 80 (76,2%) dos 105 casos admitidos nesta revisão. A mortalidade neste grupo foi de 8,8% (7/80), em contraposição com o índice de 28% (7/25) no grupo dos pacientes sem envolvimento hepático ( $p=0,02$ ). Deve-se ressaltar a presença de dois artigos sem maiores dados sobre o grau de acometimento do fígado e que contribuíram com cinco óbitos no grupo de pacientes sem alteração hepática. Excluindo estes artigos o índice de

mortalidade cai de 28% para 8%. Ao contrário do esperado, não houve associação entre o envolvimento hepático e os índices de mortalidade (8,8% x 8%, respectivamente com e sem envolvimento hepático).

As características clínicas do grupo que apresentou forma completa de SHD estão demonstradas na tabela 2. A maioria dos pacientes era paucibacilar (PB) (70,96%). Icterícia foi observada em 66,7%, incluindo poucos casos sem menções de dano hepático ou dados laboratoriais.

**Tabela 2.** Características do grupo com forma clínica completa segundo idade, sexo e forma clínica.

Características	Média	Compl./Total
Idade (anos)	32.94 (7-76)	35/62
Sexo	F: 13 M: 33	46/62
Formas Clínicas	MB: 12 PB: 44 O: 6	62/62

F = feminino; M = masculino; MB = Multibacilar; PB = Paucibacilar; O= Outras causas (acne, picada de aranha, dermatite herpetiforme, etc); Compl= Número de estudos com informações completas. Total = n<sup>o</sup> de pacientes com a forma clínica completa da SHD

Como demonstrado na tabela 3 houve 17,02% de óbito no grupo que não fez uso de corticóide (8/47) e 11,5% no grupo submetido a corticoterapia (6/58). No entanto, não há significância estatística devido à pequena amostra analisada.

**Tabela 3 -** Evolução clínica do paciente versus uso de corticosteróide ( $p=0,26$ )

Evolução clínica	Corticosteróide (uso)		Total
	Sim	Não	
Favorável	52	39	91
Óbito	6	8	14
TOTAL	58	47	105

A análise dos sinais menores no grupo de forma clínica completa (62 pacientes) revelou a presença de: prurido 54,84%, eosinofilia 40,32%, eritrodermia esfoliativa 37,10%, esplenomegalia 29,03%. E menos freqüentemente edema palpebral, hiperemia conjuntival, anemia, reticulocitose, leucocitose, linfocitose atípica, anemia hemolítica, eczema, náuseas e vômitos, úlceras orais, leucopenia, membrana tonsilar, dor abdominal, lesões bolhosas e víbices (tabela 4).

**Tabela 4.** Sinais menores, sintomas e exames laboratoriais no grupo DHS completo.

Sinais/sintomas	Nº de pacientes (%)	Achados laboratoriais/físicos	Freqüência (%)
Icterícia	41 (66,13%)	Linfócitos Atípicos	10 (16,13%)
Prurido	34 (54,84%)	Anemia Hemolítica	9 (14,52%)
Eosinofilia	25 (40,32%)	Linfocitose	9 (14,52%)
Eritrodermia Esfoliativa	23 (37,10%)	Eczema	8 (12,90%)
Esplenomegalia	18 (29,03%)	Náuseas e vômitos	8 (12,90%)
VHS aumentado	15 (24,19%)	Úlceras orais	6 (9,68%)
Edema Palpebral	12 (19,35%)	Leucopenia	5 (8,06%)
Hiperemia Conjuntival	11 (17,74%)	Membrana Tonsilar	4 (6,45%)
Anemia	11 (17,74%)	Dor Abdominal	4 (6,45%)
Número de Reticulócitos	10 (16,13%)	Lesões Bolhosas	3 (4,84%)
Leucocitose	10 (16,13%)	Outros sinais	1 (1,61%)

## DISCUSSÃO

Justifica-se a utilização da revisão sistemática da SHD pelo fato de ser este um evento raro, que inviabiliza casuística maior e análises estatísticas. Deste modo, esta metodologia, que prevê uma revisão sistemática, permite comparar um “pool” de casos que dificilmente seriam adquiridos por um só autor, viabilizando a análise dos casos como uma grande casuística (BLETTNER et al., 1999; PERISSÉ et al., 2001). Fatores operacionais relacionados à implantação da poliquimioterapia e controvérsias quanto à possibilidade da interação com a rifampicina aumentam o interesse pelo assunto. Além disto há evidência de um aumento gradual do uso de DDS nos últimos anos, não apenas na hanseníase. Desta forma há necessidade de maiores estudos, especialmente sobre fatores predisponentes ao desenvolvimento da forma grave da doença. As três principais questões abordadas neste trabalho foram: a caracterização clínico-laboratorial da síndrome; a relação entre injúria hepática e mortalidade; e o efeito da corticoterapia.

A injúria hepática induzida pela dapsona está associada ao óbito em alguns artigos (LEIKER, 1956; FREY et al., 1981; GUPTA et al., 1985; JAMROZIK, 1986; SMITH, 1988; RICHARDUS et al., 1989; PAVITHRAN, 1990; GOKHALE et al., 1992; REEVE et al., 1992; REGE et al., 1994). Como mencionado na introdução, a correlação entre o padrão de acetilação e o potencial hepatotóxico não foi ainda bem esclarecido, assim como a possibilidade de interação com a rifampicina, fato que também é contra argumentado. Outra hipótese que necessita ser verificada é a associação entre a idade e a injúria hepática. Na experiência dos autores com dez casos brasileiros bem documentados, os pacientes mais jovens

apresentaram injúria hepática mais severa (SANTOS et al., 2002). O predomínio de pacientes PB (70,96%) contra 19,3% de multibacilares (MB) é um dado concordante com a casuística brasileira já relatada. Entre os 105 casos não houve diferença de idade média entre os grupos com e sem envolvimento hepático, com a ressalva de que em 56% dos casos publicados não foi relatada a idade do paciente.

A segunda variável avaliada foi mortalidade. Não houve associação entre mortalidade e envolvimento hepático, aspecto intrigante que estimula novas pesquisas visando esclarecer a real causa da mortalidade, pois este achado não é justificável somente pela pobreza descritiva dos relatos publicados. Uma outra conclusão poderia ser obtida dos dados encontrados sobre a mortalidade versus dano hepático: a alteração hepática em alguns casos poderia ser reversível não levando a insuficiência hepática fulminante.

A influência da corticoterapia na evolução dos casos é controversa na literatura e a amostra estudada foi insuficiente para demonstrar seu benefício estatisticamente (seriam necessários cerca de 60 casos em cada grupo para maiores conclusões). Embora, na experiência dos autores com os dez casos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) se encontrou benefício com o uso do corticóide, já que o caso do HUCFF que não usou corticóide na dose e via adequadas acabou evoluindo para o óbito. É importante assinalar que um dos frutos das revisões sistemáticas e das metanálises é apontar a existência ou não de estudos suficientes para caracterizar o efeito de uma intervenção. Sendo assim, é útil sugerir a realização de novos estudos metodologicamente consistentes para responder de modo mais adequado à questão do uso da corticoterapia. Uma recomendação é a formação de

um banco de dados com casos clínicos multicêntricos e submetidos ao mesmo protocolo.

Considerando a gravidade do quadro clínico da SHD, o pronto atendimento do paciente deve ser priorizado. Contudo, a notificação correta e a avaliação laboratorial completa realizada por unidades sentinelas, principalmente nos países endêmicos, poderia fornecer dados mais fidedignos para análises estatísticas.

## ABSTRACT

The awareness of pharmacosurveillance is increasing, even in undeveloped countries. In this context, the Dapsone Hypersensitivity Syndrome (DHS), an unusual but potentially serious side effect of dapsone (DDS) which is used in large scale for leprosy treatment, must be considered. There is, however, a consensus about the drug safety. In order to ascertain the diagnosis criteria, a systematic literature review was done

analyzing reports from fifteen endemic countries from 1956 to 2001. The authors found 108 reported cases, 96,2 % occurred after 1980. From those, 59 % presented complete DHS symptoms - fever, rash, lymphadenopathy and hepatitis; 41 %, expressed the incomplete form. Fatal outcomes were 13,3 % of the total. An intriguing point is the 9,6% mortality rate in the group which fulfills the criteria for complete DHS (6/62 patients). No statistical association was found for death or hepatic injury. This express a need of further investigation and more complete data collection.

**Key-words:** leprosy; treatment; dapsone; dapsone hypersensitivity syndrome; dapsone syndrome.

## AGRADECIMENTO

A Katia Block - professora adjunta do núcleo de saúde coletiva NESC/UFRJ.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AGREWALA, J.N. Demonstration of antidapsone antibody in leprosy patient. *Int. J. Leprosy*, v.57, n.3, p.687-690, 1989.
- 2 AHMADI, M.A. Dapsone blood dyscrasia in the mouse: evidence for the role of an active metabolite. *J. Pharmacol. Pharmacokinetic*, v.48, n.2, p.228-232, 1996.
- 3 ALDDAY, E.J.; BARNES J. Toxic effects of diaminodiphenyl-sulphone in leprosy. *Lancet*, ii, p.205-206, 1951.
- 4 ANDRADE, Z.M.V.; FRANÇA, E.R.; TEIXEIRA, M.A.G.; SANTOS, I.B.S. Síndrome sulfônica: relato de um caso. *An. bras. Dermatol.*, v.74, n.1, p. 59-61, 1999.
- 5 ARUNTHATHI, S.; JACOB, M.; THERASA, A. The dapsone syndrome. *Indian J. Leprosy*, v.56, p.206, 1984.
- 6 BARBOSA, A.M.; MARTINS, E.J.; FLEURY, R.N.; OPROMOLLA, D.V.A. One more case of sulfone syndrome. *Hansen. Int.*, v.25, n.2, p.159-162, 2000.
- 7 BLETTNER, M.; SAUERBREI, W.; SCHLEHOFER, B.; SCHEUCHENPFLUG, T.; FRIEDENREICH, C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int. J. Epidemiol.*, v.28, p.1-9, 1999.
- 8 BLULUHM, R.E. Development of dapsone toxicity in patient with inflammatory dermatoses: Activity of acetylation and hydroxylation of dapsone as risk factors. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.65, n.6, p.598-603, 1999.
- 9 CABRERA, H.N.; VALENTE, E.; GALLEGOS, M.C.; GARCIA, S.M. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. *Arch. argent. Dermat.*, v.47, n.6, p.255-258, 1997.
- 10 CHAN, H.; LEE, K. Tonsillar membrane in the DDS(dapsone) syndrome. *Int. J. Dermatol.*, v.30, n.3, p.216-217, 1991.
- 11 FREY, H.M.; GERSHON, A.A.; BORKOWSKY, W.; BULLOCK, W.E. Fatal reaction to dapsone during treatment of leprosy. *Ann. Intern. Med.*, v.94, p.777-779, 1981.
- 12 GALLO, M.E.N.; NERY, J.A.C.; GARCIA, C.C. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hansen. Int.*, v.20, n.2, p.46-50, 1995.
- 13 GOKHALE, N.R.; SULE, R.R.; GHARPURE, M.B. Dapsone syndrome. *Ind. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, v.58, p.376-378, 1992.
- 14 GUPTA, C.M.; BHATE, R.D.; SINGH, I.P. The dapsone syndrome - a case report. *Indian J. Leprosy*, v.57, p.193-195, 1985.
- 15 JAMROZIK, K. Dapsone syndrome occurring in two brothers. *Leprosy Rev.*, v.57, p.57-62, 1986.
- 16 JOHNSON, D.A.; CATTAN, E.L.; KURITSKY, J.N.; ZIMMERMAN, H.J. Liver involvement in the sulfone syndrome. *Arch. Intern. Med.*, v.145, p.875-877, 1986.
- 17 JOSEPH, M.S. Hypersensitivity reaction to dapsone. Four case reports. *Leprosy Rev.*, v.56, p.315-320, 1985.
- 18 KHARE, A.K.; BANSAL, N.K.; MEENA, H.S. Dapsone syndrome - a case report. *Indian J. Leprosy*, v.59, n.1, p.106109, 1987.
- 19 KROMANN, N.P.; VIHELMSEN, R.; STAHL D. The dapsone syndrome. *Arch. Dermatol.*, v.118, p.531-532, 1982.



- 20 KUMAR, R.H.; KUMAR, M.V.; THAPPA, D.M. Dapsone syndrome – a five-year retrospective analysis. *Indian J. Leprosy*, v.70, n.3, p.271-276, 1998.
- 21 LEIKER, D.L. The mononucleosis syndrome in leprosy patients treated with sulfone. *Int. J. Leprosy*; v.24, p.402-405, 1956.
- 22 LOWE, J. Treatment of leprosy with diamino diphenylsulphone. *Lancet*, p.145-150, 1950.
- 23 MILLIAM, M. Role of lipid Peroxidation in dapsone -induced Hemolytic Anemia. *J. Pharm. Exp. Ther.*, v.287, p.868-876, 1988.
- 24 MOHAMED, K.N. Hypersensitivity reaction to dapsone: report from Malaysia. *Leprosy Rev.*, v.55, p.385-389, 1984.
- 25 NARASIMHA, P.; LAKSHMI, T.S.S. Increase in incidence of dapsone hypersensitivity syndrome – an appraisal. *Leprosy Rev.*, v.72, p. 57-62, 2001.
- 26 OPROMOLLA, V.A.; FLEURY, R.N. Síndrome da sulfona e reação reversa. *Hansen. Int.*, v.19, n.2, p.70-76, 1994.
- 27 POTTER, B.; SYZYMANSKI, F.J.; FRETZIN, D. Erythema elevatum diutinum and sulfone hypersensitivity. *Arch. Dermatol.*, v.95, p.436-440, 1967.
- 28 PAVITHRAN, K. Dapsone syndrome with polyarthritis: a case report. *Indian J. Leprosy*, v.62, n.2, p.230-232, 1990.
- 29 PERISSÉ, A.R.S.; GOMES, M.M.; NOGUEIRA, S.A. Revisões sistemáticas (inclusive metanálises) e diretrizes clínicas. In: GOMES, M.M. *Medicina baseada em evidências*. Damus, p.131-148, 2001.
- 30 PRUSSICK, R.; SHEAR, N.H. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, v.35, n.2, p.346-349, 1996.
- 31 QUEIROZ, R.H. Influence of acetylator phenotype on the haematological and biochemical effects associated with dapsone in leprosy patients. *Leprosy Rev.*, v.68, n.3, p.21-217, 1997.
- 32 RAMANAN, C.; GHORPADE; MANGLANI, P.R. Dapsone syndrome. *Indian J. Leprosy*, v.63, n.2, p.226-228, 1991.
- 33 REEVE, P.A., ALA, J. HALL, J.J. Dapsone syndrome in Vanuatu: a high incidence during multidrug treatment (MDT) of leprosy. *J. Trop. Med. Hyg.*, v.95, n.4, p.266-270, 1992.
- 34 REGE, V.L.; SHUKLA, P.; MASCARENHAS, M.F. Dapsone syndrome in Goa. *Indian J. Leprosy*, v.66, n.1, p.59-64, 1994.
- 35 RICHARDUS, J.H.; SMITH, T.C. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multidrug therapy. *Leprosy Rev.*, v.60, p.267-273, 1989.
- 36 ROSE, P. Adverse reactions to rifampicin and dapsone. *Leprosy Rev.*, v.56, p.171, 1985.
- 37 SANTOS, M.E.; LETA, G.C.; OLIVEIRA, M.L.W.; GOMES, M.K.; MACEIRA, J. *Dapsone hypersensitivity syndrome(DHS): not so rare to be minimized in endemic countries*. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 16, Brazil, 4-9, August, 2002
- 38 SARDARI, L., GARG, B.R. Sulfone induced exfoliative dermatitis and hepatitis. *Leprosy in India*, v.52, n.2, p.302-305, 1980.
- 39 SHARMA, V.K.; KAUR, S.; KUMAR, B.; SINGH, M. Dapsone syndrome in India. *Indian J. Leprosy*, v.57, p.8, 1985.
- 40 SMITH, W.C.S. Hypersensitivity reaction to dapsone. *Leprosy Rev.*, v.57, p.179-180, 1986.
- 41 SMITH, D.A. Speculation on the substrate-structure-activity relationship (SSR) of cytochrome P450 enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, v.44, p.2089-2098, 1992.
- 42 SMITH, W.C.S. Are hypersensitivity reactions to dapsone becoming more frequent? *Leprosy Rev.*, v.59, p.53-58, 1988.
- 43 TOMECKI, K. J.; CATALANO C. J. Dapsone hypersensitivity: the sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol.*, v.117, n.1, p.38-39, 1981.
- 44 TROUB, B.V.W.; STUN, R.S. Cutaneous drug reactions. In: FAUCI, A.S. *Harrison's principles of internal medicine*. 14ed. McGraw-Hill, 1998. p.304-310
- 45 WILLE, C.R.; MORROW, J.D. Case report: dapsone hypersensitivity syndrome associated with treatment of the bite of a brown recluse spider. *Am. J. Med. Sci.*, v.296, n.4, p.270-271, 1988.
- 46 WOZELL, G. Hypersensitivity to dapsone - an epidemiological review. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 15, Beijing 1998. *Abstracts*.
- 47 Homepage institucional da biblioteca de Cochrane - ano 2000. Disponível em: <http://www.cochranelibrary.com> acesso em 30/07/2002