

BIBLIOTECA  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Universidade de São Paulo  
**UNIVERSIDADE DE SAO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia

**A METEMOGLOBINEMIA E A DAPSONEMIA COMO  
INDICADORES NA INTOXICAÇÃO AGUDA POR  
DAPSONA**

*Maria Zilda Nunes Carrazza*

**Tese para a obtenção  
do Grau de Doutor**

**Orientador Prof. Dr Seizi Oga**

**São Paulo  
1998**

# CONTEÚDO

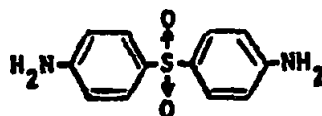
RESUMO	i
SUMMARY	iii
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - DISPOSIÇÃO CINÉTICA	4
1.2 - INTOXICAÇÃO AGUDA POR DAPSONA	7
2- REVISÃO DA LITERATURA	14
3-OBJETIVO	25
4- MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1- CASUÍSTICA	26
4.2- CAUSAS CIRCUNSTANCIAIS	27
4.3 - QUANTIDADE INGERIDA DE COMPRIMIDOS E SINTOMATOLOGIA	27
4.4- MÉTODOS LABORATORIAIS	27
4.5 - CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE DA INTOXICAÇÃO	29
4.6- ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
5 - RESULTADOS	32
5.1- DISTRIBUIÇÃO ANUAL	32
5.2- FREQUÊNCIA DAS INTOXICAÇÕES DE ACORDO COM A IDADE	33
5.3- DADOS CLÍNICOS	33
5.4- CAUSAS CIRCUNSTANCIAIS	35
5.5 - METEMOGLOBINEMIAS E NÍVEL PLASMÁTICO DE DDS	37
5.6-INGESTÃO DA DAPSONA	40

5.7-GRAVIDADE DA INTOXICAÇÃO DE ACORDO COM AS METEMOGLOBINEMIAS E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE DDS.	40
5.8 - REGRESSÕES LINEARES	44
5.9- EVOLUÇÃO DA DAPSONEMIA E DA METEMOGLOBINEMIA DE CASOS SELECIONADOS	48
5.10 - PREVISIBILIDADE DA GRAVIDADE DA INTOXICAÇÃO	51
5. 11 - REPETIÇÃO DO ACIDENTE TÓXICO	54
<hr/> 6 – DISCUSSÃO	57
<hr/> 7 – CONCLUSÕES	68
<hr/> 8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

## ANEXOS

## 1 - INTRODUÇÃO

A dapsona ou a 4,4'- diaminodifenil sulfona é também conhecida como DDS, DADPS, diadifenil sulfona, sulfonildianilina, disulona e sulfona mãe, sua fórmula molecular é  $C_{12}H_{12}N_2O_2S$  e a fórmula estrutural conforme apresentação abaixo



É um fármaco pertencente ao grupo das sulfonas, com ação principalmente bacteriostática (ZANINI & OGA, 1997) e baixa ação bactericida utilizado desde 1943 no tratamento da hanseníase. A partir de 1976, passou a fazer parte de terapia multimedicamentosa, recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para o tratamento da hanseníase. A dapsona é também utilizada no tratamento de outras afecções, como na profilaxia da malária, na policondrite (MANDELL & PETRI, 1996), na dermatite herpetiforme e no lúpus eritematoso (MARTINDALE 1982), na policondrite relapsa, na acne conglobata, na artrite reumatóide (GUZZO et al., 1996) na pseudopoliartrite rizomélica (DOUGADOS et al., 1987), na pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii* (MILLS et al., 1988), no sarcoma de Kaposi (POULSEN et al., 1984) e em medicina veterinária (MANDELL & PETRI, 1996).

No Brasil, ainda é utilizada no tratamento da hanseníase, tendo sido indicado como o único medicamento até o final da década de 80.

A hanseníase é um dos flagelos que assola a humanidade desde a antiguidade. É uma doença crônica que evolui com graves lesões incapacitantes, se não tratada a tempo. Quando diagnosticada e recebendo uma terapêutica adequada, é curável, sem deixar significativas seqüelas

físicas. Dados epidemiológicos de 1992 estimam que no Brasil havia 283.800 casos diagnosticados, dando uma prevalência de 18,2 para cada 10 mil habitantes. Em 1992 foram diagnosticados 30 mil novos casos. O Brasil ocupava o segundo lugar, em número de casos estando atrás apenas da Índia, onde se estimaram cerca de 1,677 milhão de pacientes.

O controle da hanseníase começou a ser instituído em nosso país, a partir da década de 1920. Na época, os doentes eram compulsoriamente isolados em sanatórios, na crença de que essa doença era altamente contagiosa. Esse sistema perdurou até 1943, quando o êxito terapêutico da DDS determinou a implantação do tratamento ambulatorial, associado Vigilância Epidemiológica. Com a observação de bacilos resistentes e inúmeras recaídas da doença, novos esquemas terapêuticos foram recomendados pelo Comitê de Peritos em Quimioterapia da OMS em 1981.

Outros quimioterápicos como a rifampicina e a clofazimina passaram a ser associados à sulfona, com melhores resultados (PIRAYAVARAPRN & PEERAPAKORN, 1992).

Várias reações adversas, decorrentes de esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da hanseníase, foram relatadas, como metemoglobinemia, anemia hemolítica, menos frequentemente, agranulocitose, neuropatia periférica, psicoses, alterações hepáticas e renais, fotodermatites, etc (SMITH & OLSON, 1973; SMITH, 1996). Essas reações indesejáveis podem ser conseqüentes à dose e/ou à hipersensibilidade. SMITH (1996) notou que, a partir de 1980, poucos casos de reações adversas foram registrados, enfatizando que a diminuição da dose de 300 para 100 mg/dia foi o fator fundamental. Nessa época, outros casos de toxicidade foram relatados pelo uso de poliquimioterapia.

A preocupação com relação à dapsona decorre do fato de acarretar grande número de intoxicações, por seu uso cada vez mais intenso, em regimes monoterápicos ou poliquimioterápicos. Os registros existentes no Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo, no Hospital Municipal Arthur Ribeiro de Saboya, mostram que os acidentes toxicológicos constituem-se em sério problema de Saúde Pública.

Os casos de intoxicação ocorreram, tanto nos doentes que tomavam a dapsona, quanto em crianças da família ou com eles socialmente relacionados, exigindo quase sempre internações em unidades de terapia intensiva.

Informações colhidas junto à Coordenadoria da Hanseníase, da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, mostram que a poliquimioterapia, na qual a dapsona continua presente, associada rifampicina e à clofazimina (comprimidos-CEME), começou a ser utilizada em massa desde 1990 (Portaria do Ministério da Saúde). Entretanto, somente em 1991, com a Portaria 1401/91 de 14/08/91, foi estabelecido como único sistema de tratamento de hanseníase adotado no Brasil. Há 5 anos, o número de hansenianos existentes no estado de São Paulo, era de 38.000, o qual vem caindo a cada ano pela cura desses doentes. Em 1996, ainda estavam em tratamento 12.000 portadores da doença, todos em poliquimioterapia, como estabelecido pela Portaria Ministerial (NOGUEIRA, 1996).

O panorama apresentando pela maioria dos estados do Brasil, com exceção do Rio Grande do Sul, ainda é preocupante, já que o controle da doença não tem sido tão eficaz. O Estado de São Paulo passou a investir mais no atendimento aos pacientes, inclusive com visitas médicas mais freqüentes aos postos de atendimento, a cada trinta dias. Além disso, a distribuição do medicamento passou a ser efetuada mensalmente, ao invés da distribuição para períodos maiores. Atualmente, o medicamento está sendo aviado sob a forma de blisters, onde na mesma cartela encontra-se a dapsona associada a rifampicina e à clofazimina. Acredita-se que esses procedimentos tenham contribuído na diminuição de acidentes toxicológicos. Apesar desta diminuição dos casos de intoxicações por dapsona, os quadros clínicos são sempre graves, acarretando seqüelas importantes e de mortalidade variável.

## - Disposição cinética

### Absorção

A dapsona, quando administrada oralmente, possui absorção lenta e quase totalmente gastrintestinal, mostrando ser de 70 a 80% da dose ingerida. A administração intravenosa de dapsona não é relatada na literatura, entretanto a administração muscular, já foi utilizada em estudos realizados por MODDERMAN et al. (1983) com hansenianos, e por PIETERS et al. (1987) com voluntários, apresentando boa absorção (ZUIDEMA et al., 1986).

### Distribuição

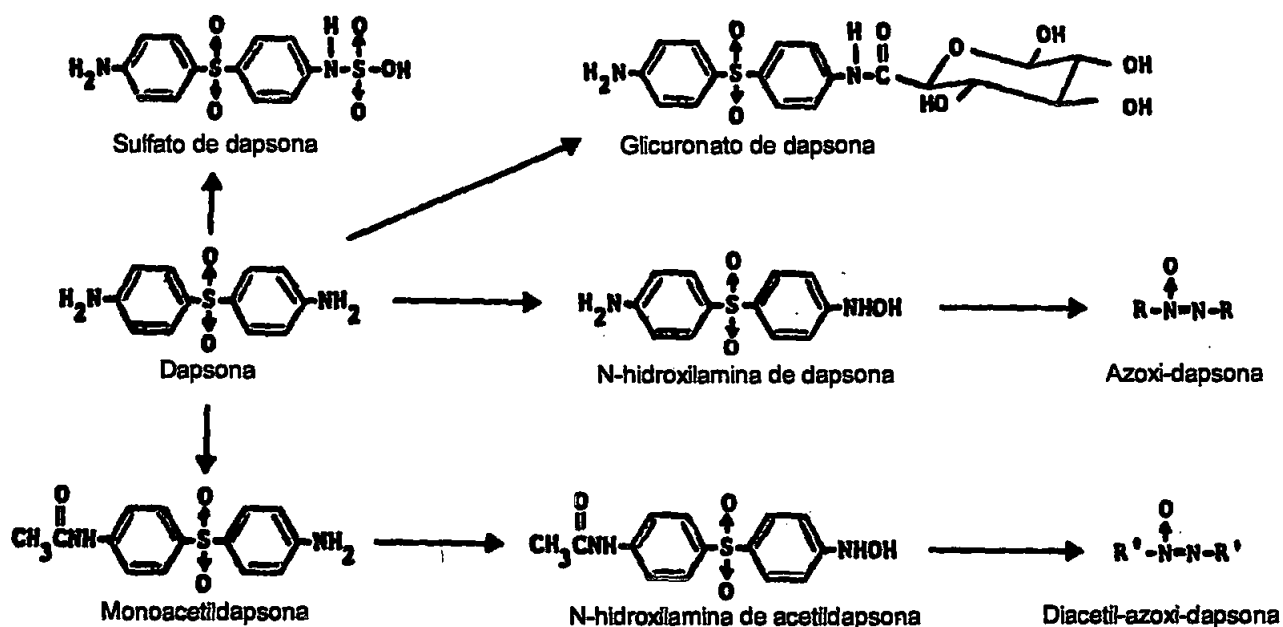
Distribui-se amplamente no organismo e está presente em todos os tecidos, com tendência a se concentrar na pele, músculos e principalmente no fígado e rins (MANDELL & PETRI, 1996). O pico de concentração plasmática é alcançado segundo MARTINDALE (1982), entre 4 e 8 horas. Seu volume de distribuição é de 1,5 L/kg (ZUIDEMA et al., 1986). Vinte quatro horas após uma dose oral de 100 mg, os níveis plasmáticos atingem uma concentração média entre 0,4 e 1,2  $\mu\text{g/mL}$ . Em doses repetidas de 100 mg diários, chega-se a concentração de 2  $\mu\text{g}$  de dapsona livre por grama de sangue ou tecido não hepático (MANDELL & PETRI, 1996). QUEIROZ (1995) encontrou em 15 pacientes submetidos a doses diárias de 100 mg de dapsona, em monoterápia, concentrações plasmáticas que variaram de 1,04,21 a  $3,05 \pm 0,51$   $\text{g/mL}$ ; em 15 pacientes submetidos a poliquimioterapia, com 100 mg diários de dapsona, as concentrações, plasmáticas variaram entre  $1,04 \pm 0,16$  a  $4,60 \pm 0,5$   $\mu\text{g/mL}$ .

A dapsona liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 70 a 90%. Seu principal produto de biotransformação, a monoacetilida. psona (MADDS), liga-se 98% às proteínas do plasma. A concentração da dapsona na saliva é cerca de 18 a 27% da concentração do soro ou plasma, independe do fluxo e representa a fração livre do fármaco no plasma (ZUIDEMA & GINNEKEN, 1983). Comparando-se as concentrações de DDS e MADDS livres no

plasma, em relação às concentrações de ambas na saliva, verifica-se que a dapsona é discretamente menor que a de MADDs. Este fato sugere que as glândulas salivares são altamente permeáveis para a DDS e mais especialmente para MADDs. A concentração da dapsona na maioria dos órgãos parece não diferir significativamente daquela do sangue. A DDS cruza a barreira placentária e é secretada através do leite que, por sua vez, confere proteção ao lactente contra a lepra (ZUIDEMA et al., 1986; SANDERS et al., 1982).

### Biotransformação

A biotransformação da dapsona, em humanos, se dá através de dois principais mecanismos, acetilação e hidroxilação, conforme esquema abaixo:



A acetilação ocorre em presença da N-acetiltransferase encontrada no fígado e na mucosa jejunal. Um aminogruppo da DDS é acetilado e forma a MADDs e quando o segundo grupo é acetilado forma a diacetildiamino



sulfona (DADS). Ocorre também um processo de desacetilação, resultando em formação de DDS. Existe um constante equilíbrio entre acetilação e desacetilação, alcançado após algumas horas da administração oral de DDS ou MADDS. A relação MADDS/DDS é elevada, demonstrando-se que o processo de desacetilação é mais lento que o da acetilação. A DADS também é desacetilada "in vivo" e forma DDS e MADDS.

Existe uma variação inter-individual e inter-racial, geneticamente determinada quanto à velocidade dessa acetilação, que está relacionada com a atividade da N-acetiltransferase e que não interfere com a resposta terapêutica em ambos os fenótipos (ZUIDEMA et al., 1986). Os indivíduos cirróticos comportam-se como acetiladores lentos, apresentando a mesma relação MADDS/DDS que os indivíduos normais (GAIL et al., 1992).

A hidroxilação é o segundo principal mecanismo de biotransformação da DDS e de seu metabólito mais importante, a MADDS, que tem como mediador o citocromo P450 (COLEMAN et al., 1991). É a responsável através de seus produtos de biotransformação pelo efeito hematotóxico mais relevante da DDS, a metemoglobinemia, em função da formação de compostos hidroxilaminados: dapsona hidroxilamina (DDS-NOH) e monoacetildapsona-hidroxilamina (MADDS-NOH), os quais são igualmente equipotentes na capacidade de formação de metemoglobina, segundo dois modelos farmacodinâmicos de DDS-NOH e MADDS-NOH, estudados por VAGE et al. (1994).

A dapsona conjuga-se também com o ácido glicurônico e com sulfatos, sendo eliminada sob a forma de frações de glicuronato e sulfato de sulfona. Há poucos estudos sobre essas reações e são eles conflitantes (ZUIDEMA et al., 1986).

## **Excreção**

A dapsona apresenta ciclo entero-hepático, conforme hipóteses formuladas por diversos autores (ELONEN et al., 1979; NEUVONEN et al., 1983; REIGART et al., 1982/83). Apenas pequena porcentagem da dose ingerida é excretada pelas fezes em condições normais. Entretanto, em

doses excessivas, quando se associa ao tratamento carvão ativado, a media de eliminação aumenta de 3 a 5 vezes. A excreção renal da dapsona está estimada entre 5 a 15% da dose administrada. A quantidade de MADDS excretada pelos rins é ainda mais baixa, possivelmente, porque depende do fenotipo do acetilador bem como de sua ligação que é forte e quase total com a proteína sérica. Esse fato condiciona uma fração de excreção ("clearance") muito baixa. Como as meia-vidas de DDS e MADDS são próximas ( $t_{1/2}$  = entre 20-40 h), (MARTINDALE, 1982), acredita-se que durante a eliminação, possivelmente, por desacetilação, a MADDS se converta em DDS. A DADDS não é encontrada na urina. Porcentagens muito pequenas de DDS-NOH e MADDS-NOH são eliminadas pela urina, provavelmente como glicuronatos e muito pouco como sulfatos (ZUIDEMA et al., 1986). A sulfona é também secretada pela saliva e apresenta uma alta correlação com seu nível plasmático (ZUIDEMA & GINNEKEN, 1983; PIETERS et al., 1987).

## **1.2 - Intoxicação Aguda Por Dapsona**

Os efeitos adversos mais comuns nas terapias com a dapsona são hematológicos, principalmente metemoglobinemia e hemólise. Podem ocorrer, mesmo em doses terapêuticas, mas são tão leves que os indivíduos muitas vezes não se dão conta (MAYO et al. 1987). São efeitos que dependem da dose. Alguns pacientes com deficiência enzimática de glicose- 6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) ou com hemoglobinopatias congênitas são mais suscetíveis.

Entretanto, existe uma hipersensibilidade à dapsona, conhecida como "síndrome da dapsona", que aparece após 5 ou 6 semanas do inicio da terapia, cuja incidência aumentou em dez vezes após a introdução da polifarmacoterapia no tratamento da lepra. Essa síndrome caracteriza-se por manifestações cutâneas com eritema papular esfoliativo, acompanhado de febre, mal estar, fraqueza, hepatomegalia, icterícia, linfadenopatia e mononucleose. Não necessariamente todos os sintomas devem estar

presentes para caracterizar a síndrome (RICHARDUS & SMITH, 1989; JAMROZIK, 1986).

A metemoglobinemia é o efeito tóxico mais importante na intoxicação aguda por sulfona. A hemólise, como a formação do corpúsculo de Heinz, é o segundo efeito hematotóxico em importância (RONALD, 1985).

## **Metemoglobinemia**

Em sangues normais, quantidades menores de dois por cento da hemoglobina encontram-se sob a forma oxidada que recebe o nome de metemoglobina. O fenômeno da metemoglobinemia ocorre pela auto oxidação da hemoglobina (Hb), usando oxigênio a pressões parciais fisiológicas, cujo heme se apresenta sob a forma ferrosa ( $\text{Fe}^{++}$ ). Na metemoglobina o átomo de ferro encontra-se sob a forma férrica ( $\text{Fe}^{+++}$ ), incapaz de se ligar ao oxigênio, sendo reconvertida a Hb por substâncias redutoras que são formadas no metabolismo dos eritrócitos (BOWMAN & RAND, 1980).

Quando a hemoglobina é oxigenada durante o processo da respiração, um elétron é parcialmente transferido do átomo de ferro (ferroso) para uma ligação com a molécula de oxigênio. Assim a oxí-hemoglobina fica com algumas características do Ion férrico, e o oxigênio toma características do Anion superóxido ( $\text{O}_2^-$ ). Em condições normais, a desoxigenação, devolve o elétron ao átomo de ferro ( $\text{Fe}^{++}$ ) e, assim, o oxigênio da molécula liberado. Quando o retoma desse elétron do ferro por alguma interferência deixa de ocorrer resulta a formação de metemoglobina (BENZ, 1992).

Normalmente cerca de 3% da hemoglobina é espontaneamente oxidada a metemoglobina por dia, e sua concentração é mantida a níveis inferiores a 1% pela sua reconversão A Hb por processos metabólicos (RIEDER, 1985).

Há três situações em que a metemoglobinemia está aumentada: a) na presença de Hb anormal hereditária, ou seja, na estrutura da Hb, tanto nas cadeias alfa ou beta, há substituição de aminoácidos que modificam sensivelmente a forma de atuar dos eritrócitos, aumentando a

sua capacidade de oxidação e diminuindo a de redução (GOLDSTEIN et al., 1984). A meia-vida desses eritrócitos diminuída, é cerca de 40 dias ao invés dos 120 dias habituais. A metemoglobina acumula-se nas células velhas que, por sua vez, se tornam muito mais suscetíveis à ruptura. Esses eritrócitos são chamados de eritrócitos retores.

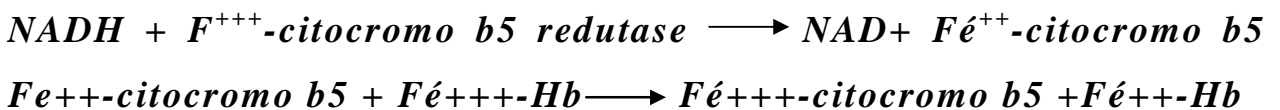
b) deficiências de enzimas metemoglobina redutases. Os sistemas glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) e glutatona redutase são aparentemente acoplados. Observou-se que os eritrócitos retores são deficientes de G-6-PD. Esta atua conjugadamente com a glutatona redutase no sentido de promover a redução da metemoglobina a Hb. Além disso, pode-se apresentar com profundo declínio de glutatona reduzida (GSH), possivelmente, pela deficiência de grupos -SH (sulfidril). As células retores, deficientes de G-6-PD, são incapazes de utilizar a glicose do ciclo oxidativo das pentoses e também incapazes de manter a quantidade de GSH e portanto a integridade da célula vermelha (GOLDSTEIN et al., 1984). A G-6-PD inicia o ciclo glicolítico secundário da hexose monofosfato (*HMP via shunt*) produzindo dois moles de NADPH (nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato reduzido), por mol de glicose-6-fosfato, que tem importantes funções, entre as quais a da redução da metemoglobina (JACOB, 1985; DEMETRIOU et al., 1974). Esse ciclo tem importância porque protege a integridade das hemáceas contra agentes externos oxidantes, onde a função da NADPH é justamente contra atacar o efeito dos mesmos, reduzindo-os (RAVEL, 1984).

c) exposição a substâncias químicas ou fármacos que aumentam a oxidação além da capacidade de redução que tem os eritrócitos. O aumento da metemoglobina no sangue periférico pode ocorrer por uma exposição a substâncias químicas ou fármacos conhecidamente oxidantes (nitritos, dapsona e outras).

Sistemas enzimáticos redutores são responsáveis pela manutenção do Fe do heme no estado ferroso. Há quatro mecanismos redutores encarregados de manter a Hb reduzida no interior das hemácias: o do ácido

ascórbico, o da glutathiona reduzida, o da metemoglobina redutase que tem como coenzima o NADPH e o da metemoglobina redutase (citocromo b5) que tem como coenzima NADH (nicotinamida-adenina dinucleotídeo). Este último é o mais importante. A NADH é alternativamente oxidada pela metemoglobina, a qual é por sua vez reduzida à Hb pela própria coenzima. Entretanto, nas hemoglobinopatias hereditárias, a metemoglobina redutase (NADH metemoglobina-redutase) está ausente, daí, o cuidado que se deve ter com Indivíduos com essa anormalidade genética quando expostos a substâncias químicas ou a fármacos oxidantes (GOLDSTEIN et al., 1984).

A enzima NADH metemoglobina-redutase, também chamada NADH-desidrogenase, NADH-diaforase ou eritrocitocitocromo b5 redutase. é responsável por cerca de 90% da redução da Hb sob condições fisiológicas normais, catalisando a transferência de um elétron do NADH para o citocromo b5 oxidado.



O citocromo b5 reduzido interage diretamente com a metemoglobina para assim reduzir o Fe (íon félico) da Hb para íon ferroso novamente. A reconversão de NAD a NADH depende do ciclo glicolítico de Embden-Meyerhof, principalmente pela reação na qual o gliceraldeído-3-fosfato convertido a 1,3-difosforoglicerato pela enzima gliceraldeído fosfato desidrogenase.

Dentro do eritrócito está presente a metemoglobina-redutase dependente de NADH, mas normalmente não há nenhum carreador fisiológico de elétron disponível, o qual é capaz de doar, um elétron para reduzir a metemoglobina. Entretanto, quando provido de um carreador de elétrons artificial, como o azul de metilenol utilizado no tratamento das metemoglobinemias agudas causadas por toxicantes oxidantes, essa enzima é de grande valia. As metemoglobinemias, resultantes

de hemoglobinopatias (hemoglobinas tipo "M"), não são revertidas pelo azul de metileno pela deficiência de enzimas (BOWMAN & RAND, 1980) e pela estabilização do ferro, no estado férrico, que é dada, na maioria das vezes, por mutações que alteram o heme, no qual a histidina é substituída pela tirosina, formando um complexo resistente à redução do ferro pelo sistema redutase da metemoglobina (BENZ, 1992)

O segundo sistema em importância é o NADPH-metemoglobina redutase, que pode ser ativado pelo azul de metileno e requer NADPH como cofator. Tendo em vista a necessidade que tem de NADPH, em pacientes deficientes em G-6-PD, o azul de metileno não aumenta a velocidade da redução da metemoglobina (SMITH, 1996; ROSEN et al., 1971), portanto, esses pacientes quando submetidos a agentes oxidantes, devem ter atenções dobradas no seu tratamento.

O ácido ascórbico e a glutathiona reduzida são capazes de reduzir diretamente a metemoglobina mas o fazem vagarosamente. O tratamento com azul de metileno (1 a 2 mg por quilo de peso de uma solução de 1%) (GOLDFRANK et al., 1990) resulta na pronta conversão da metemoglobina em Hb. Entretanto em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, resultante da incapacidade do ciclo glicolítico da hexose monofosfato de produzir NADPH, requerida na conversão do azul de metileno oxidado a sua forma reduzida (leucobase), pode ocorrer o agravamento da metemoglobinemia (RIEDER, 1985).

Assim a metemoglobinemia pode ser causada por problemas genéticos que são hereditários ou por fármacos mesmo em indivíduos normais. Frequentemente esses fármacos são incapazes de produzir metemoglobina "in vitro" mas, quando biotransformados, produzem compostos metemoglobinizantes, ou seja, oxidantes (VAGE et al., 1994).

Níveis de metemoglobina Iguais ou superiores a 60-70% estão associados com coma e morte (SMITH & OLSON, 1973; JAFFÉ, 1981).

O uso terapêutico do azul de metileno deve obedecer a dose recomendada, quando a metemoglobinemia for maior do que 30% (GOLDFRANK et al., 1990). Em doses maiores, pode piorar o estado clínico

dos pacientes produzindo mais metemoglobinemia e hemólise, como já havia sido observado por GOLUBOFF & WHEATON, (1961).

## **Hemólise**

A hemólise é outro efeito tóxico importante que ocorre na intoxicação por sulfona. É um fenômeno resultante da ruptura da membrana celular da hemácia, com extravasamento do seu conteúdo.

A vida média dos eritrócitos é de 120 dias; após esse período, os eritrócitos são naturalmente destruídos, devido a seu processo de envelhecimento. A atividade de várias enzimas do metabolismo celular decaem, fazendo com que a hemácia entre em processo de degeneração gradativa. Células do sistema retículo endotelial, do bazo e do fígado, reconhecem esses eritrócitos envelhecidos e os destroem por fagocitose.

Assim a hemólise pode ocorrer:

- naturalmente, em consequência do envelhecimento do eritrócito;
- por desordem hematológica congênita, ou seja, por defeito na membrana celular, por defeitos enzimáticos (por ex. deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase), por defeitos na hemoglobina (hemoglobinopatias).
- por desordens hematológicas adquiridas, ou seja, por ação de agentes infecciosos e parasitários, por reações autoimunes, por indução de drogas e outras (KAPLAN, 1985).

A hemólise, referida neste trabalho, é a provocada por indução de fármacos, mais especificamente a produzida por ação da dapsona que, como foi dito anteriormente, é uma substância cujo metabólito tem forte ação oxidante, tornando a hemácia muito mais suscetível à ruptura. Segundo MAYER & LEY (1970), os pacientes em tratamento prolongado por sulfona apresentam aceleração do processo de envelhecimento dos eritrócitos.

Existem quatro mecanismos propostos, que podem explicar esse tipo de hemólise, nos quais o fármaco:

- combina-se com um anticorpo antifármaco que resulta na formação de um imunocomplexo, o qual é adsorvido pela célula, freqüentemente ativando o complemento;

- liga-se à membrana da hemácia e age como um hapteno;
- cobre a hemácia e dela adsorve varias proteínas;
- age por um mecanismo desconhecido provocando hemólise (RAVEL, 1984).

Mais recentemente, BRADSHAW et al.(1997) sugerem que no caso da dapsona, essa atividade hemolítica estaria associada à formação de aductos de dissulfetos ligados à Hb, na parte protéica da membrana do eritrócito, envolvendo nesse processo a formação de radicais livres pelos compostos hidroxi-aminados (DDS-NOH). A formação desses radicais de oxigênio seria responsável pela atividade hemolítica da dapsona.

Os indivíduos que possuem anormalidades congêntas do tipo hemoglobinopatias, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, ou quando submetidos a tratamentos com medicamentos oxidantes, ou ainda, quando se intoxicam devem ficar sob cuidados clínicos redobrados, pois, podem apresentar uma severa anemia hemolítica (GOLDSTEIN et al., 1984).



## 2- REVISÃO DA LITERATURA

O primeiro relato, na literatura médica, sobre a intoxicação aguda por dapsona foi feito por DAVIES (1950). Tratava-se de uma criança de 22 meses que acidentalmente ingeriu cerca de 5 (cinco) g de dapsona, contidas num produto de uso veterinário (Udolac). Foi atendida em um Pronto Socorro, em Londres, três horas após a ingestão, em estado de cianose profunda, muito agitada e semi-inconsciente. Apesar da nebulização contínua de oxigênio, em tenda, a cianose não melhorava. Não havia evidências espectroscópicas que se tratava de metemoglobinemia. No terceiro dia, sua agitação diminuiu, mas apareceram vários episódios convulsivos, com duração de 1 a 2 minutos. Tomou-se inconsciente e morreu 50 horas após a ingestão. O nível de Hb permaneceu cerca de 70% e a uréia era de 82 mg/100 mL. A concentração de sulfonal no sangue, 42 horas após a ingestão era de 15 mg/100 mL, e no líquido cerebrospinal de 3,3 mg/100 mL. A morte foi atribuída à anoxemia do tipo anêmico ou a um efeito tóxico do fármaco nos centros vitais da medula.

Doze casos de Intoxicação acidental por sulfona, em crianças, foram reunidos por SCHVARTSMAN & MARCONDES, em 1963, e atendidas no Hospital das Clínicas de São Paulo, Brasil. Foi possível saber o número aproximado de comprimidos ingeridos, somente de 3 casos (25%). Os dados clínicos relatados foram: cianose em 100%, manifestações digestivas em 75%, manifestações neurológicas em 66,6%, dispnéia em 33,3%, icterícia em 25% e insuficiência renal em 16,6%. Os autores sugeriram haver uma correlação entre a quantidade de DDS ingerida e o teor de metemoglobina. A dosagem de metemoglobina não foi realizada, por problemas técnicos da época, apenas utilizou-se um teste imediato qualitativo. Dois pacientes foram tratados com exossanguíneo-tranfusão, três medicados com fenobarbital e todos foram tratados com azul de metileno e vitamina C. Não houve óbitos.

CARBONI et al. (1965) relataram o caso de um menino de 2 anos que ingeriu acidentalmente 9 (nove) comprimidos de 100 mg de DDS pertencentes a sua mãe, em tratamento de hanseníase. Foi atendido poucas horas após a ingestão, no Hospital de Carrasco, na cidade de Rosário, Argentina. Apresentava os seguintes sinais clínicos: cianose, sobretudo na parte distal das orelhas, unhas, lábios, ligeira obnubilação, alterando-se com irritabilidade, taquicardia e edema palpebral. Laboratorialmente, o que chamava a atenção era a albuminúria 48 horas após a ingestão, anemia e hematúria. Apesar da quantidade ingerida de dapsona ser grande para uma criança de dois anos, houve completo restabelecimento.

RMAGOPALAN 8L RAO (1967) relataram o caso de uma jovem de 20 anos, atendida no Hospital Público Stanley, Índia, que ingeriu 15 (quinze) comprimidos de dapsona de 25 mg cada. Os comprimidos eram utilizados pelo seu marido em tratamento de hanseníase. Na manhã seguinte a admissão hospitalar apresentava-se com vômitos e sudorese profusa, confusão mental, pressão arterial normal, pulso acelerado, cianose de extremidades e hiporreflexia. Laboratorialmente havia metemoglobinemia e hemólise. Posteriormente, foi administrado azul de metileno 50 mg v.o. Após 48 horas, a cianose e a metemoglobinemia haviam desaparecido, a taquicardia porém persistiu por duas semanas. Os autores comentam a incapacidade do sangue em carregar oxigênio tendo em vista a cianose e a anemia provocadas pelo medicamento, que explicariam a leve depressão e a severa psicose. Salientam a propriedade do azul de metileno de reduzir a metemoglobina.

COOKE (1970) descreveu dois casos de intoxicação por dapsona, atendidos no Hospital Infantil de Adelaide, Austrália. Um menino de 3 anos de idade levado ao hospital por apresentar cianose de unhas e lábios. Ao exame clínico apresentava uma intensa taquicardia com profunda cianose central. A criança foi colocada numa tenda de oxigênio e tratada com 30 mL de azul de metileno a 0,1% (2 mg/kg), com melhora clínica em dois dias. O outro paciente, era uma menina de 23 meses que ingeriu 15 (quinze) comprimidos de DDS. Estava vomitando, cianosada e ativa. O nível de

metemoglobina era de 4,3 mg/ 100 mL (valores normais = 0-3 mg/100 mL). Foi feito tratamento com azul de metileno a 0,1%, 20 intravenosamente. Recebeu alta no dia seguinte sem problemas.

ELONEN et al. (1979) publicaram o caso de um homem intoxicado por DDS, atendido no "University Central Hospital", de Helsinki, Finlândia. paciente ingeriu 10 (dez) gramas de dapsona. Vinha utilizando o medicamento para tratamento de dermatite herpetiforme. Apresentava vômitos, acentuada metemoglobinemia, cianose, cefaléia e confusão mental. A primeira dosagem de metemoglobina, estava ao redor de 18% e foi realizada após a administração de azul de metileno. No terceiro dia da hospitalização atingiu seu máximo, ou seja, 36%. Os sinais de hemólise apareceram no terceiro dia da internação. Os autores fazem considerações a respeito da dificuldade de se estabelecer a relação entre dose, nível sérico e gravidade dos casos.

SAHOO et al (1979) relataram quatro casos de adultos intoxicados por DDS, com idades entre 18 e 45 anos, que tentaram suicídio e foram atendidos no Medical College Hospital, Cuttak, Índia. Todos apresentaram sintomas agudos de intoxicações, principalmente dispnéia e cianose. Um jovem de 24 anos, com severa hemorragia, cianose e anúria faleceu. O segundo paciente, uma jovem de 18 anos, havia ingerido 45 a 50 comprimidos de DDS (100 mg cada). Apesar do tratamento, no quinto dia desenvolveu uma profunda icterícia, febre, entrou em coma e morreu. O terceiro caso, uma mulher de 24 anos, admitida ao hospital com história de Ingestão acidental de 20-25 comprimidos de dapsona evoluiu bem. O paciente número quatro, tinha 45 anos, estava em tratamento de lepra, e ingeriu 50 comprimidos de DDS (100 mg cada), desenvolveu anúria e morreu após 6 horas.

Na discussão, os autores referem-se à icterícia e ao sangramento, verificados nos casos descritos, como sintomas nunca relatados na literatura nas intoxicações agudas.

MURTHY & BABU (1980) relataram o caso de uma criança, de 5 anos de idade, que ingeriu quatro comprimidos de DDS (100 mg cada). A

criança, após duas horas da ingestão, desenvolveu um "rash" cutâneo e prurido, além de apresentar obnubilação e alucinações visuais. Não apresentava nem cianose nem desconforto respiratório, apenas taquicardia.

KENNER et al. (1980) descreveram o caso de um paciente que vinha sendo medicado por sulfona, 50 mg diárias, para tratamento de lepra tuberculóide. Com intento suicida ingeriu 7,5 g do medicamento e, como consequência, teve uma necrose permanente bilateral da retina. O paciente teve uma anemia hemolítica severa, quatro dias após a intoxicação. O nível de metemoglobina era de 40%. Foi tratada com azul de metileno e ácido ascórbico, i.v., e recebeu seis unidades de papa de hemácias. Após 2 semanas da internação, reclamava de borramento de visão. O dano à retina foi, provavelmente, provocado pela hipoxia e isquemia. Observaram que as modificações na região macular provocadas pela ingestão maciça de DDS, em pacientes com hemólise intravascular são semelhantes às provocadas em pacientes portadores de anemia falciforme em crise.

LAMBERT et al. (1982) descreveram o caso de um rapaz de 22 anos atendido na Clinique Universitaire St. Luc, Bruxelas, Bélgica, 10 horas após ter ingerido, na tentativa de suicídio, 30 comprimidos (3 g) de DDS. Uma severa metemoglobinemia (41,5%) era acompanhada de cianose, dispnéia, dor de cabeça e náusea. As atividades de G-6-PD, NAD-metemoglobina redutase e glutathionase reduzida eram normais. O tratamento foi feito inicialmente com 100 mg de azul de metileno (1,5 mg/kg de peso). Após várias doses de azul de metileno, houve queda da metemoglobina normalizando-se no 13º dia.

Um caso de intoxicação por dapsona ocorreu em South Carolina, EUA, descrito por REIGART et al. (1982/83). Um menino, de 18 meses de idade, foi levado ao médico 4 horas após ter ingerido 1 comprimido (100 mg) de DDS, pertencente ao seu avô em tratamento de lepra. O único fato evidente dessa ingestão era a cianose. O Centro de Controle de Intoxicações da Universidade Médica de South Carolina (MUSC) foi contactado, pela raridade do evento e a conduta terapêutica recomendada foi a administração de azul

de metileno, i.v., (1mg/kg) e a administração de 10 g de carvão ativado a cada 6 horas.

Três pacientes foram admitidos no University Central Hospital, Helsinki, Finlândia, após ingerir quantidades variáveis de dapsona e álcool, na tentativa de suicídio. Dois homens, de 27 e 45 anos de idade, e uma mulher, de 21 anos, estavam em tratamento de dermatite herpetiforme. NEUVONEN et al.(1983) relataram que todos estavam cianóticos, devido a uma metemoglobinemia aguda que foi seguida de uma hemólise tardia. Os dois homens que ingeriram 7 e 10 g de DDS receberam azul de metileno e a mulher de 21 anos que ingeriu 1 g recebeu somente ácido ascórbico. Com a finalidade de se estudar a cinética da DDS, doses orais de carvão ativado foram dadas por dois dias (20 g), quatro vezes ao dia. A meia-vida da dapsona, quando da administração de carvão ativado, encurtou para  $12,7 \pm 0,7$  horas. No paciente dialisado, a meia-vida da DDS caiu para 10 horas. Os autores concluíram que tanto a hemodiálise quanto o carvão ativado têm a mesma eficiência em aumentar a velocidade de excreção da DDS e de MADDs. O azul de metileno aumenta cerca de 10 vezes a atividade da metemoglobina redutase. Os autores afirmaram as vantagens do uso do carvão ativado em detrimento ao da hemodiálise. A administração é simples, barata, sem necessidade de recorrer a técnicas sofisticadas.

ENDRE et al. (1983) relataram a intoxicação de uma mulher, de 22 anos, em tratamento de acne vulgaris. Foi atendida após 2 horas da ingestão de 4 g de DDS, no Prince Henry Hospital, Sydney, Austrália. Dez horas decorridas da ingestão estava nauseada, inquieta, taquipnéica e profundamente cianosada. Foi então submetida a sessões de hemoperfusão e hemodiálise de maneira seqüencial. Quatro horas após ter começado a primeira hemoperfusão, o nível sérico de DDS era de 42  $\mu\text{mol/L}$ . Setenta horas após a admissão, a paciente ainda tinha 22% de metemoglobina. O uso de hemoperfusão foi considerado muito bom, pois reduziu a 90 minutos a meia-vida da DDS, numa paciente gravemente intoxicada. A diálise, como já era esperado, para medicamentos altamente ligados a proteínas,

mostrou-se pouco eficaz. No entanto, a hemoperfusão foi um procedimento eficaz por clarear as altas concentrações de DDS na circulação.

Em 1985, BERLIN et al. atenderam um rapaz de 26 anos de idade no University Hospital, em Linköping, Suécia, que havia ingerido 15 g de DDS, que utilizava o medicamento para tratamento de dermatite herpetiforme. O paciente exibia altos níveis de DDS (acima de 0,30 mmol/L), mais de 50 vezes a dose terapêutica. O paciente apresentava metemoglobinemia acima de 40%, nos dois dias subsequentes, acima de 30% e com sinais de hemólise. Recuperou-se completamente após cuidados intensivos, cuja terapêutica consistiu de azul de metileno em bolus e infusão contínua e repetidas doses de carvão ativado. Os autores ressaltaram a eficácia da administração de azul de metileno em infusão contínua.

REITER & CIMOCH (1987) relataram o caso de um paciente, portador de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), em tratamento com dapsona por apresentar pneumonia por *Pneumocysti carinii*. Após seis dias de tratamento, desenvolveu metemoglobinemia de 23,9%, acompanhada de dor de cabeça, náusea, piora da dispnéia, taquicardia e cianose. Suspensa a medicação houve uma melhora clínica do paciente em 24 horas, com declínio da metemoglobinemia. Os autores alertam os clínicos, quanto ao uso de dapsona nos pacientes portadores de AIDS, os quais são submetidos a doses altas desse medicamento.

SINGHAL (1988) relatou o caso de uma jovem médica admitida no Mahtma Gandhi Institute of Medical Science, Sevagram, Índia, por vômitos, visão borrada, fala arrastada e falta de equilíbrio. Ao exame clínico aparentemente normal, só apresentava cianose central e nistagmus. Laboratorialmente, Hb estava baixa, metemoglobina negativa, dosagem de sulfa na urina 30,2 mg/dL (302 µg/mL), os demais exames estavam normais. O azul de metileno não foi administrado por não ser disponível comercialmente, i.v., na Índia. Após tratamento de suporte a paciente faleceu no sexto dia da admissão. Somente, então descobriu-se que havia ingerido de 200 a 250 comprimidos de dapsona. O autor fez comentários sobre os efeitos metemoglobinizantes e hemolíticos da intoxicação por DDS

e que o uso de azul de metileno a 1%, poderia exarcebar o processo hemolítico.

KUMAR et al. (1988) descreveram um caso de intoxicação aguda por dapsona, no qual uma criança de 2 anos de idade ingeriu uma quantidade desconhecida acidentalmente. A criança estava intensamente cianótica, inquieta e hipóxica. Como sua melhora não ocorreu após 2 doses i.v. de azul de metileno 0,1% (0,2 mL/kg), foi submetida a exsanguíneo transfusão (1200 mL de sangue fresco). Sua metemoglobinemia passou de 46 para 25%. Os autores consideraram a terapêutica da hemoperfusão um avanço, mas sem experiência em crianças, concluindo que a exsanguíneo-transfusão é mais acessível, sendo já utilizada com sucesso em pediatria.

NAYAK et al. (1989) descreveram o ocorrido com uma criança de 2 anos de idade, a qual ingeriu quantidade desconhecida de dapsona utilizada por sua avó, em tratamento de lepra. A criança foi admitida em um hospital na Índia, e 20 horas após a ingestão apresentava-se com cianose central, irritabilidade e excessivamente chorosa. Os sinais vitais estavam normais. O diagnóstico de metemoglobinemia foi feito pelos sinais clínicos, pois não havia como realizar a dosagem sanguínea de metemoglobina. A criança recebeu azul de metileno a 1% (1 mg/kg de peso) intravenoso, repetida quatro horas depois. Os autores citaram o azul de metileno, como o antídoto específico, capaz de reverter a metemoglobina em Hb, nos casos de intoxicação aguda por DDS.

DAWSON & WHYTE (1989) relataram o caso de um rapaz de 24 anos, que foi admitido no Royal New Castle Hospital, New Castle, Austrália, 36 horas após ter ingerido 8 g de DDS. Estava com cianose central e periférica e com evidente desconforto cárdio-respiratório. A metemoglobinemia era de 40,8% e a sulfemoglobinemia de 11,9%. O tratamento foi realizado com doses repetidas de carvão ativado (30 g em manitol) a cada 6 horas e 100 mg de azul de metileno infundido, i.v., durante 15 minutos. As doses repetidas de carvão ativado diminuíram a meia-vida da dapsona acelerando a sua eliminação. Acharam que o uso de infusão contínua de azul de

metileno, diminuiu o stress oxidativo sem interferir no tempo do aparecimento da hemólise.

LINAKIS et al. (1989) descreveram o caso de uma menina, de 3 anos e meio de idade, que apresentava vômitos e cianose de extremidades. Encaminhada para o Children's Hospital Emergency Department, Boston, EUA, notou-se cianose intensa e agitação. Verificou-se que o nível inicial de metemoglobinemia era de 44,7%. Como a avó da criança fazia uso de dapsona, para tratamento de dermatite por lupus eritematoso, depois de 24 horas da admissão foi detectada a presença de DDS, no sangue, cujo nível era de 3,9 µg/mL. Carvão ativado (1 g/kg de peso) e azul de metileno (1 mg/kg de peso) foram administrados. Foram comentados dois casos da literatura, onde se conheciam as quantidades ingeridas de DDS, cujos níveis de metemoglobina se correlacionavam muito pouco com os níveis séricos de DDS.

PANNIKAR et al. (1989) atenderam no Schieffelin Leprosy Research & Training Centre, Karigiri, Índia, uma jovem que ingeriu 100 comprimidos (100 mg cada) de DDS, na tentativa de suicídio. Tratada com uma solução de azul de metileno a paciente recuperou-se.

DEY & MAITRA (1989) descreveram o caso de um rapaz que estava em tratamento de lepra tuberculóide, que ingeriu 30 comprimidos (100 mg cada) de DDS, por entender mal a prescrição médica. Foi internado com dor de cabeça, náuseas, vômitos, pulso elevado e profunda cianose central e de extremidades. O paciente recebeu tratamento sintomático e 500 mg de ácido ascórbico quatro vezes ao dia, oralmente. Recebeu alta após dois dias de internação.

ERSTAD (1992) publicou o caso de uma paciente de 29 anos, grávida, admitida em um hospital do Arizona, EUA, três horas após ingerir 6 drinks e 50 comprimidos de DDS (100 mg cada). A paciente tinha história de dermatite herpetiforme. O nível de metemoglobina estava em torno de 24,5%. A cianose era o único sinal da toxicidade da dapsona. A paciente recebeu várias doses de azul de metileno e carvão ativado. O autor discutiu a importância da utilização do azul de metileno, como antídoto, que age



como cofator para o sistema fosfato nicotinamida dinucleotídeo converter a metemoglobina h Hb. Entretanto, faz algumas advertências quanto possibilidade de promover o agravamento dos efeitos adversos da DDS, particularmente, em pacientes deficientes de glicose-6-fosfato-desidrogenase. O azul de metileno deve ser usado sempre que o paciente for sintomático e o nível de metemoglobina estiver acima de 30%.

Dois casos de intoxicação por dapsona, envolvendo duas mulheres, foram descritos por SHEELA et al. (1993). A primeira de 27 anos em tratamento de lepra foi atendida no St. John's Medical College Hospital, EUA, após 30 horas da ingestão de 2 g de DDS. Foi admitida na unidade de terapia intensiva e estava bastante cianótica, com 56% de metemoglobinemia, 11 g b/0/0., hipóxica e clinicamente bem. A segunda paciente de 25 anos ingeriu 2,5 g de DDS, também atendida no mesmo hospital após 6 horas da ingestão, extremamente inquieta, hipóxica e violenta com alucinações auditivas, foi internada na unidade terapia intensiva. A Hb estava também em tomo de 11 g%, mas a metemoglobina só foi estimada em 20%, no sétimo dia da admissão. Ambas receberam azul de metileno, e após o décimo dia da ingestão estavam completamente recuperadas. O azul de metileno, foi considerado pelos autores, como o antídoto específico para o tratamento das intoxicações por DDS.

CHAWLA et al. (1993) descreveram o caso de um paciente de 21 anos de idade, que ingeriu cerca de 30 comprimidos de DDS (3 g) com intenção suicida e foi tratado na Unidade de Terapia Intensiva do Guru Teg Hospital,

Índia. Estava com tonturas, inquieto, consciente, orientado, taquicárdico, taquipnéico e com cianose central e periférica. Exames laboratoriais indicaram o aparecimento de hemólise, cerca de 48 horas após a hospitalização, de sulfemoglobinemia (2,7%). A sulfemoglobina subiu no caso presente com a deterioração do estado do paciente. Ao contrário (la metemoglobina que caiu de 26,3% a 4% com a melhora clínica do paciente a sulfemoglobina só diminuiu após hemólise. O paciente teve complete recuperação no décimo dia da Internação.

HANSEN et al. (1994) fizeram uma revisão de vinte casos de intoxicação por dapsona, ocorridos no período de 1949 a 1990, e destacaram dois casos, o de uma jovem de 18 anos e o de uma criança de 16 meses. Ambos foram atendidas no Emergency Department, Los Angeles, EUA, e desenvolveram sintomática metemoglobinemia, cujas concentrações foram, respectivamente, 35 e 37%, que melhoraram com azul de metileno intravenoso. A metemoglobinemia subiu em ambos os casos para 25 e 24% em 37 horas, respectivamente. A recorrência da elevada metemoglobinemia resultou da continuada absorção de DDS e de seu metabólito tóxico a nível do trato gastrintestinal. Os dois pacientes receberam repetidas doses de carvão ativado. A criança recebeu uma segunda dose de azul de metileno. Durante a intoxicação, o nível de b caiu em 2 g, com aumento de reticulócitos.

Na revisão de 20 casos, realizada por HANSEN et al., destacaram que o maior problema tóxico da dapsona é a manifestação da metemoglobinemia, seguida de hemólise. O aparecimento de sulfemoglobina tardia aparece em um caso, resolvendo-se espontaneamente. A conclusão a que os autores chegaram é que o tratamento da intoxicação por dapsona deve ser feito com azul de metileno para metemoglobina sintomática, e tentar o bloqueio da absorção gastrintestinal, através da instituição, do uso seriado, do carvão ativado. Em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, a hemólise pode ser severa e portanto, transfusões de sangue devem ser recomendadas. Pelo exposto, conclui-se que a sintomatologia mais relevante dos relatos de intoxicação por dapsona da literatura, resume-se em cianose central e periférica, náusea, vômito, dispnéia, taquicardia e confusão mental que ocorrem, em média, de 6 a 8 horas após a ingestão. Os efeitos bioquímicos mais comuns se traduzem por um aumento da metemoglobinemia e da hemólise. Mais raramente, foram relatados sinais e sintomas como, por exemplo, sangramento, visão borrada, alucinação auditiva etc. A gravidade estava sempre correlacionada com a quantidade de dapsona ingerida. Algumas intoxicações ocorreram mesmo após

ingestões de pequenas quantidades, ressaltando-se os efeitos adversos da dapsona. Alguns pacientes foram submetidos a técnicas sofisticadas e invasivas de tratamento como, por exemplo, a hemodiálise e a hemoperfusão. Entretanto, foram terapêuticas menos custosas e mais acessíveis, que trouxeram os melhores resultados na recuperação desses pacientes, ou seja, doses repetidas de solução a 1% de azul de metileno (1mg/kg) e de carvão ativado (1 g/kg). O azul de metileno agindo como antídoto perfeito, revertendo a metemoglobina em hemoglobina e o carvão ativado adsorvendo a dapsona impedindo que ela seja não só absorvida como também reabsorvida no trato gastrointestinal propiciando um aumento da velocidade de sua excreção.

Baseando-se nesses relatos da literatura, estudaram-se as alterações laboratoriais dos pacientes intoxicados por DDS, com o intuito de trazer alguma contribuição para o acompanhamento clínico dos pacientes futuros.

### **3 - OBJETIVO**

É objetivo do presente trabalho fornecer ao médico, no tratamento do paciente agudamente intoxicado por dapsona, subsídios laboratoriais concretos que permitam avaliar a gravidade da intoxicação, instituir uma terapêutica adequada e um prognóstico mais preciso na evolução da manifestação clínica dessa intoxicação.

## 4- MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1- Casuística

Avaliaram-se, retrospectivamente, 274 registros clinico-laboratoriais de pacientes intoxicados por dapsona, cujas análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório do Centro de Controle de Intoxicações da Prefeitura do Município de São Paulo, no período de janeiro de 1985 a dezembro de 1995. Os registros clínicos foram efetuados em um protocolo especialmente elaborado para este estudo (ANEXO 1). As idades dos pacientes variaram de 1 mês a 50 anos, razão pela qual foram distribuídos em 4 grupos de acordo com a idade (TABELA I). O primeiro grupo (G1) foi constituído por 147 crianças de 1 mês a menores de 5 anos (55,2% no total), o segundo grupo (G2) por 33 crianças, de 5 a 12 anos (12,4%), o terceiro grupo (G3) de 39 adolescentes de 13 a 18 anos (14,7%), e o quarto grupo (G4), por 47 adultos de 19 a 50 anos (17,7 %). Cerca de 40% do total de pacientes eram do sexo masculino e 60% do sexo feminino.

TABELA I. Grupos de pacientes distribuídos por idade e sexo.

Grupos	Idade(anos)	Nº pacientes	Homens	Mulheres
1	< 5	147 (55,2)	66	81
2	5 - 12	33 (12,4)	12	21
3	13 - 18	39 (14,7)	07	32
4	19 - 50	47 (17,7)	19	28

Entre parêntese, valor percentual de pacientes.

#### **4.2- Causas Circunstanciais**

Para esclarecer as causas dos acidentes toxicológicos, adotaram-se as seguintes condições circunstanciais:

- acidente - quando a intoxicação ocorreu por ingestão inadvertida ou acidental;
- tentativa de suicídio - quando a intoxicação ocorreu por ingestão excessiva voluntária;
- ingestão errônea - quando a intoxicação ocorreu por ingestão maior do que a prescrita;
- causa desconhecida - quando a intoxicação não ocorreu por nenhuma das formas anteriores e tampouco pode-se precisar a causa;
- outras causas - quando a intoxicação ocorreu por outras causas como, por exemplo tentativa de aborto ou de homicídio.

#### **4.3 - Quantidade Ingerida de Comprimidos e Sintomatologia**

Os pacientes foram agrupados em relação à quantidade ingerida da dapsona e à sintomatologia apresentada na intoxicação, como vômito, cianose, dispnéia, confusão mental e taquicardia.

#### **4.4- Métodos Laboratoriais**

As amostras de sangue foram obtidas de diferentes hospitais da Grande São Paulo e, geralmente, acompanhadas de relatório com dados clínicos do paciente. Após o recebimento, foram imediatamente e convenientemente processadas, de acordo com a análise toxicológica a ser efetuada. Amostras seriadas foram recebidas durante a evolução do tratamento dos pacientes. O número de amostras por paciente variou de acordo com a evolução clínica. Em alguns casos, receberam-se amostras consecutivas de pacientes até por mais de 10 dias.

Realizaram-se os seguintes exames toxicológicos: metemoglobinemia, em todos os pacientes e dapsonemia em 63 pacientes.

O número realizado de análises foi: 814 exames de metemoglobinemia para 274 pacientes; 171 determinações de dapsonemia para 63 pacientes.

O material biológico (sangue heparinizado) foi encaminhado com as informações clínicas dos pacientes que, posteriormente, foram passadas ao protocolo.

### **A-Dosagem de Metemoglobina**

A amostra biológica, constituída de sangue heparinizado, foi processada no máximo até 2 horas após a coleta. Utilizou-se o espectrofotômetro marca Beckmann, modelo DB-GT e os reagentes foram todos de pureza pró-análise.

A metemoglobina foi dosada utilizando-se o método espectrofométrico de EVELYN & MALLOY (1938), modificado por MEUNIER (1972) e modificado posteriormente pela equipe do laboratório do CCI. O método baseia-se na medida da absorvância máxima, a 630 nm, da metemoglobina de uma solução sanguínea, antes e após a transformação total de hemoglobina em metemoglobina e cianometemoglobina. Correlacionadas, matematicamente, as medidas de absorvância permitem encontrar o valor da metemoglobina, em porcentagem. A modificação que se Introduziu no método foi o uso da solução de Triton, para obter-se uma solução hemolisada sem turbidez. Utilizou-se uma (mica solução tampão, ao contrário da mistura extemporânea preconizada pela técnica original.

### **A-Dosagem de dapsona plasmática**

O padrão de dapsona foi fornecido pelo IQUEGO-Instituto de Química do Estado de Goiás, Secretaria da Saúde. Os reagentes utilizados foram todos pró-análise.

O método utilizado na dosagem de dapsona foi o espectrofotométrico de TAWADA & MIDIO (1989), utilizando espectrofotômetro Beckmann DB- GT.

As amostras eram armazenadas a 5° C até o momento de sua execução. A dosagem sérica da dapsona baseou-se na formação da Base de Schiff a partir da reação da dapsona com o 4-dimetilamino-benzaldeído, cuja absorvância foi medida a 458 nm e comparada com uma curva de calibração que ofereceu o resultado em microgramas ( $\mu\text{g}$ ) por mililitro (mL) de soro.

#### ***4.5 - Classificação de Gravidade da Intoxicação***

A classificação adotada, por intervalos de referências, foi baseada na correlação entre os resultados das análises laboratoriais de metemoglobinemia com a gravidade clínica dos pacientes, segundo protocolo clínico de tratamento da Equipe Médica do CCI (ANEXO 2), e fundamentada em outros dados da literatura, como GOLDFRANK et al. (1990), BOWMAN & RAND (1980). Dessa forma, a metemoglobinemia menor que 16% correspondeu às intoxicações leves, de 16% a 29% às moderadas e igual e maior que 30% às graves (TABELA II).

A classificação, de acordo com os níveis plasmáticos de DDS, foi baseada no trabalho de QUEIROZ (1995), que determinou níveis terapêuticos plasmáticos (1,04 a 3,05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) de pacientes em uso crônico de DDS (100 mg diários) e nos relatos de ZUIDEMA et al. (1986) que determinaram níveis plasmáticos em pacientes voluntários (0,4 a 1,2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), que receberam doses únicas (100 mg) de DDS. Ficou estabelecido, genericamente, a seguinte correspondência: concentração de dapsona menor que 10 vezes a concentração média plasmática de DDS corresponderia à intoxicação leve, entre 10 e menor que 21 vezes à intoxicação moderada e igual ou acima de 21 vezes à intoxicação grave. A TABELA II apresenta os intervalos de referências adotados para classificar as intoxicações segundo sua gravidade.



TABELA II. Classificação de gravidade da intoxicação conforme metemoglobinemia e dapsonemia.

	Intoxicação		
	Leve	Moderada	Grave
<b>Metemoglobinemia (%)</b>	<16	16 <30	≥30
<b>Dapsonemia (µg/mL)</b>	<10	10 <21	≥21

(%) Valor expresso em porcentagem da hemoglobina total.

#### 4.6- Análise Estatística

Utilizou-se o programa EPIINFO, VERSÃO 6.04 do "Center for Disease Control" de Atlanta, Georgia, EUA, para análise estatística dos dados, o qual é constituído de uma série de programas que permite criar um banco de dados e manuseá-lo.

A análise estatística utilizada foi predominantemente não paramétrica, em razão das variáveis estudadas que não apresentaram uma distribuição normal e, portanto, se baseou na diferença de distribuição de valores.

O teste utilizado para comparação da distribuição de valores segundo os grupos foi o de KRUSKAL & WALLIS (1952, citado por SIEGEL, 1975) que se baseia na análise de variância de acordo com uma classificação por Intervalos que permite dizer se as diferenças dos valores das amostras Independentes são diferenças verdadeiras da população ou, simplesmente variações aleatórias da mesma população. Desta forma essa prova supõe que a variável em estudo tem como base uma distribuição contínua que substitui cada uma das amostras por intervalos de amostras que se ordenam em série.

As regressões lineares e as correlações utilizadas foram analisadas pelo coeficiente de correlação de SPEARMAN (1904, citado por SIEGEL, 1975) cujo fundamento se baseia na análise da significância dos conjuntos de dados, verificando se existe associação entre os valores das diversas

medidas a fim de se identificarem as diferenças e as semelhanças entre os valores medidos.

Para analisar a influência de cada fator de risco (variáveis independentes) para a gravidade da intoxicação (variável dependente ou variável resposta) foi utilizada a regressão "generalized linear models for dependent data, via generalized estimating equations (GEE)" versão 4.4, 1996 do programa S-PLUS, 1988, 1994 Math Soft Inc. (LIANG & ZEGGER, 1986; CAREY, 1989), que permite delinear vários modelos a partir de variáveis selecionadas, que formam um conjunto completo. Essas variáveis são retiradas uma a uma de acordo com o nível crescente e decrescente de associação estatística. (stepwise) que apresentam, até chegar num modelo final no qual as variáveis apresentam uma associação significativa de acordo com o valor do coeficiente z, que tem seu valor correspondente em p. Trata-se de método adotado para análise de dados com medidas seqüenciais (repetidas), que correlaciona as medidas feitas num mesmo Indivíduo e entre vários Indivíduos O objetivo das correlações é avaliar se as variações dentro e entre os pacientes estimam os mesmos valores. E, se de fato isso ocorre, podem combinar-se para fornecer uma melhor estimativa da relação entre os indivíduos. O teste de WALD (1975, citado por SIEGEL, 1975) foi utilizado para avaliar a significância das variáveis nos diversos modelos, testando a consistência do coeficiente z para as mesmas.

O nível de significância adotado foi de 5%.

## 5 - RESULTADOS

### 5.1- Distribuição Anual

As amostras de sangue foram coletadas de 274 pacientes, no Município de São Paulo as quais foram analisadas pelo Laboratório do Centro de Controle de Intoxicações (CCI) da Prefeitura do Município de São Paulo, que funcionava 24 horas por dia, no Hospital Municipal "Dr. Arthur Ribeiro de Saboya", no período de janeiro de 1985 a dezembro de 1995. A FIGURA 1 apresenta a distribuição da freqüência anual do número de pacientes, cujas amostras biológicas foram recebidas e analisadas pelo Laboratório do CCI.

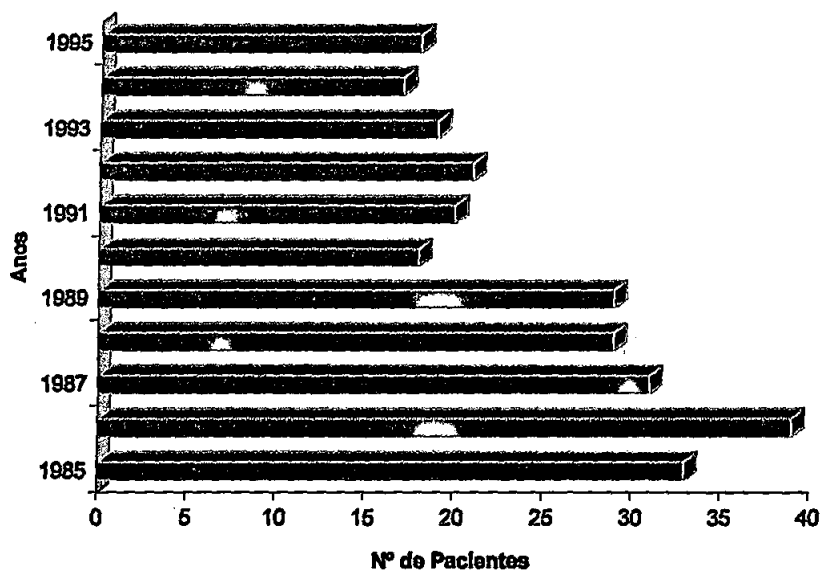


FIGURA 1 - Frequência anual do número de pacientes Intoxicados pela dapsona que tiveram amostras dosadas pelo CCI-São Paulo, no período de 1985 a 1995.

## 5.2- Frequência das Intoxicações de acordo com a Idade

A TABELA 1 apresenta o número de pacientes intoxicados por dapsona e distribuídos conforme a idade.

TABELA 1. Prevalência da intoxicação pela dapsona de acordo com a idade.

Idade	N	Prevalência
<1ano	9	3,4
1<2	13	4,9
2<3	56	21,0
3<4	49	18,4
4<5	20	7,5
5<10	21	7,9
10<18	39	14,7
18-50	59	22,2
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100,0</b>

N, número de pacientes.

Dos 266 pacientes estudados, 147 (55,2%) eram menores de 5 anos de idade, 21 (7,9%) tinham entre 5 e 10 anos, 39 (14,7%) entre 10 e menores de 18 anos e 59 (22,2%) eram adultos.

## 5.3- Dados Clínicos

As manifestações clínicas registradas, de acordo com o protocolo, foram principalmente: cianose, vômito, confusão mental, taquicardia e dispnéia. Verificou-se que 188 pacientes apresentavam cianose intensa, 21 apresentavam vômitos, 10 confusão mental, 52 taquicardia, 26 dispnéia, 3 alucinações e 2 convulsões. Quando a sintomatologia foi correlacionada com a quantidade de comprimidos, observou-se que, num total de 120 pacientes, 110 estavam cianóticos, 18 dispnéicos, 36 taquicárdicos, 18 estavam com vômitos, 7 com confusão mental, e 2 com alucinações visuais. A TABELA 2 mostra a relação entre a quantidade de comprimidos ingerida e os diferentes sintomas apresentados pelos pacientes intoxicados. Verificou-

se que todos os 58 pacientes que ingeriram de 1 a 4 comprimidos apresentaram cianose. A confusão mental não foi notada em nenhum paciente, a taquicardia em 29,3% e a dispnéia em 8,6%. Dezoito pacientes ingeriram de 5 a 9 comprimidos dos quais 61,1% tiveram cianose, 16,7% vômitos, nenhum apresentou confusão mental, 33,4% taquicardia e 5,6% dispnéia. Entre os que ingeriram de 10 a 20 comprimidos, no total de 27 pacientes, 89,0% apresentaram cianose, 18,5% vômito, 15,0% confusão mental, 26,0% taquicardia e 11,2% dispnéia. Com a ingestão de 25 a 40 comprimidos, todos os pacientes, apresentaram cianose, 33,4% vômito, 11,2% confusão mental, 44,5% taquicardia e 55,6% dispnéia. A ingestão de 50 a 140 comprimidos ocorreu em 8 pacientes, dos quais 100% apresentaram cianose, 12,5% vômito, 25,0% confusão mental, 25,0% taquicardia e 50% dispnéia.

TABELA 2. Relação entre a quantidade de comprimidos de dapsona ingerida e a sintomatologia geral da intoxicação.

Nº comp	Nº pacientes	C	V	CM	T	D
1 - 4	58	58 (100)	6 (10,4)	-	17 (29,3)	5 (8,6)
5 - 9	18	11 (61,1)	3 (16,7)	-	6 (33,4)	1 (5,6)
10 - 20	27	24 (88,9)	5 (18,5)	4 (15,0)	7 (26,0)	3 (11,2)
25 - 40	9	9 (100)	3 (33,4)	1 (11,2)	4 (44,5)	5 (55,6)
50 - 140	8	8 (100)	1 (12,5)	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (50,0)

Cada comprimido (comp) = 100mg.

Entre parêntese, percentual de pacientes.

C=cianose, V=vômito, CM=confusão mental, T=taquicardia, D=dispnéia.

A TABELA 3 apresenta os sinais e sintomas nos 4 grupos etários estudados e divididos por sexo, sem levar em conta a quantidade ingerida de comprimidos. O número de pacientes, aqui considerados, é diferente do da TABELA 2.

TABELA 3. Variação de sinais e sintomas conforme a idade e o sexo, na intoxicação aguda por dapsona

Sintoma	Grupo (G)								Total	
	1		2		3		4		M	F
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
<b>Cianose</b>	44	52	9	17	5	28	11	14	69	111
<b>Vômito</b>	8	10	2	1	0	6	1	1	11	18
<b>Confusão Mental</b>	0	0	1	1	1	1	3	2	5	4
<b>Taquicardia</b>	19	9	0	6	1	11	1	5	21	31
<b>Dispnéia</b>	7	3	1	2	0	4	2	4	10	13
<b>Convulsão</b>	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
<b>Alucinação</b>	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1

M, masculino    F, feminino    G1 <5 anos    G2 5-12    G3 13-18    G4 19-50

O sinal clínico mais freqüente da intoxicação por dapsona, em todos os grupos, distribuído por sexo, foi a cianose (n=180), seguido da taquicardia (n=52) que foi mais freqüente nos grupos 1 e 3. O terceiro foi o vômito principalmente no grupo 1 (n=29). A dispnéia foi mais freqüente no grupo 1 (n=23) e a confusão mental no grupo 4 (n=9). A alucinação foi verificada em dois pacientes do grupo 1, e em um do grupo 3. Dois pacientes apresentaram convulsões e pertenciam aos grupos 2 e 3.

#### 5.4- Causas Circunstanciais

Causas circunstanciais são as causas supostamente responsáveis pelo desencadeamento da intoxicação. No protocolo, essas causas foram divididas em tentativas de suicídio, ingestão acidental, ingestão errônea por mal entendimento da prescrição, por causas ignoradas e outra causas.

A TABELA 4 apresenta o número de pacientes intoxicados nos dois sexos, distribuídos nos quatro grupos etários de acordo com as causas circunstanciais.

TABELA 4. Distribuição dos pacientes nos quatro grupos etários, de acordo com o sexo e as circunstâncias da intoxicação por dapsona.

Causa	Grupo (G)								Total	
	1		2		3		4		M	F
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
<b>Tentativa de suicídio</b>	0	0	1	3	3	25	16	21	20	49
<b>Acidente</b>	56	71	5	12	0	0	1	1	62	84
<b>Ignorada</b>	6	5	3	3	1	1	2	4	12	13
<b>Ingestão errônea</b>	0	3	2	1	3	4	0	1	5	9
<b>Outra causa</b>	4	2	1	2	0	2	0	1	5	7
<b>Total</b>	66	81	12	21	07	32	19	28	104	162

M, masculino    F, feminino    G1, <5 anos    G2 5-12    G3 13-18    G4 19-50

Dos 266 pacientes envolvidos nessa análise, 162 eram do sexo feminino (61,0%) e 104 do sexo masculino (39,0%). Sessenta e nove casos (26,1%) foram tentativas de suicídio, cujas faixas etárias mais incidentes eram do grupo 3 (28 pacientes), dos quais 89,3% eram indivíduos do sexo feminino e 10,7% do sexo masculino e do grupo 4 (37 pacientes), 56,7% eram mulheres e 43,3% homens. Os casos de má compreensão da prescrição médica, referem-se a 14 pacientes que receberam ou ingeriram quantidades erradas da medicação prescrita. Em 25 pacientes não foi possível determinar as causas da intoxicação. Em 12 pacientes ocorreram outras causas circunstanciais.

A TABELA 5 apresenta o número de pacientes e as porcentagens de causas circunstanciais ou desencadeantes das intoxicações, de forma global, com a determinação das respectivas medianas e amplitudes das metemoglobinemias e dapsonemias, nas primeiras dosagens de cada paciente.

As medianas das metemoglobinemias das diferentes causas circunstanciais são semelhantes entre si, enquanto que a mediana da concentração plasmática de DDS é significativamente maior na tentativa de suicídio e menor na ingestão não compreendida.

TABELA 5. Prevalência de causas circunstanciais das intoxicações, medianas e amplitudes de metemoglobinemia e dapsonemias.

<b>Causa</b>	<b>Nº pacientes (%)</b>	<b>Metemoglobina % (Amplitudes)</b>	<b>Nº pacientes (%)</b>	<b>DDS µg/ml. (Amplitudes)</b>
<b>Tentativa de suicídio</b>	70 (25,6)	36,5 (3,5-94,0)	32 (54,2)	22,4 (5,5-65,0)
<b>Acidente</b>	148 (54,2)	31,3 (3,2-78,0)	14 (23,7)	10,0 (0,8-39,2)
<b>Causa ignorada</b>	30 (11,0)	28,5 (4,1-43,1)	4 (6,8)	12,6 (6,9-39,2)
<b>Ingestão errônea</b>	14 (4,8)	21,0 (8,7-34,2)	6 (10,1)	9,2 (1,6-29,6)
<b>Outras causas</b>	12 (4,4)	30,3 (12,0-53,0)	3 (5,1)	10,2 (9,5-10,6)

Percentual da metemoglobinemia em relação à Hb total.

### 5.5 - Metemoglobinemias e Nível Plasmático de DDS nos Quatro Grupos

A TABELA 6 mostra os valores médios, a mediana e a amplitude da metemoglobinemia (primeiras dosagens) em 265 pacientes estudados nos quatro grupos etários, que quando comparados, pelo teste de Kruskal Wallis, não apresentaram diferenças estatísticas.

TABELA 6. Valores médios, mediana, amplitude da metemoglobinemia (dosagem inicial) e significância nos pacientes intoxicados dos quatro grupos etários.

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Metemoglobina (%)</b>		
		<b>Média ± e.p.</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Mediana</b>
<b>1</b>	147	31,6 ± 0,88	5,1-58,0	31,2
<b>2</b>	33	31,6 ± 2,54	8,6-78,0	31,2
<b>3</b>	38	32,5 ± 2,92	3,5-94,0	33,8
<b>4</b>	47	34,5 ± 2,29	3,2-90,0	34,5

e.p., erro padrão N, número de pacientes (%) , percentual da metemoglobinemia em relação à Hb total.



A TABELA 7 apresenta o número de dosagens de metemoglobina efetuadas nos mesmos pacientes, por indicações clínicas, ao longo da evolução terapêutica com as respectivas medianas e percentis 25 e 75%.

TABELA 7. Número de ensaios de metemoglobinemia realizados em pacientes intoxicados por dapsona.

Nº do ensaio	N	Metemoglobinemia (%)			
		Mediana	p25	p75	Amplitude
1	273	31,1	24,0	39,4	3,2-94,0
2	192	18,1	11,5	25,0	0,1-86,0
3	123	17,5	10,6	26,3	1,0-98,0
4	73	18,0	9,2	26,5	1,5-77,0
5	45	20,0	10,1	27,0	1,6-49,4
6	32	24,0	14,0	27,8	2,2-46,0
7	22	14,1	6,0	26,5	3,0-52,0
8	16	16,0	9,5	22,0	0,6-35,2
9	13	12,1	10,3	18,0	3,4-38,0
10	9	14,00	9,30	24,0	5,4-40,0
11	6	9,4	4,3	15,9	0,6-27,4
12	4	12,4	6,4	33,9	6,0-50,0
13	3	14,4	10,3	42,0	10,3-42,0
14	2	15,0	7,0	23,0	7,0-23,0
15	1	8,00			

N, número de pacientes p25, percentil 25% p75, percentil 75%  
(%) valores percentuais em relação à hemoglobina total.

A TABELA 8 apresenta os valores médios, a mediana e a amplitude das concentrações plasmáticas da dapsona nos 4 grupos etários estudados.

A dapsonemia foi significativamente menor no grupo 2. Nos demais grupos não foram constadas diferenças significativas.

TABELA 8. Dapsonemia (dosagem inicial) nos diferentes grupos etários.

Grupo	N	Dapsonemia ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
		Média $\pm$ ep	Amplitude	Mediana
1	15	1,57 $\pm$ 0,40	5,5-39,2	10,2
2	7	7,6 $\pm$ 3,10	0,8-18,1	5,5*
3	23	23,3 $\pm$ 5,55	2,5-65,0	18,0
4	13	24,5 $\pm$ 5,91	2,1-57,8	24,2

N, número de pacientes

e.p., erro padrão

\* significativo ( $p < 0,05$ ) em relação aos grupos 3 e 4 (Teste de Kruskal-Wallis)

A TABELA 09 apresenta o número de dosagens de DDS plasmáticas efetuadas, evolutivamente, nos mesmos pacientes por indicação clínica, a partir da primeira medida.

TABELA 9. Dosagens evolutivas de DDS

Nº do ensaio	N	Dapsonemia ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
		Mediana	p25	p75	Amplitude
1	59	12,5	7,1	26,9	0,8-65,0
2	35	14,1	6,0	26,0	0,3-41,1
3	22	7,1	2,7	17,1	0,6-30,4
4	16	7,6	3,0	10,0	0,8-23,8
5	11	5,6	1,0	15,2	0,0-21,2
6	7	6,2	2,4	7,8	1,4-9,6
7	5	2,3	0,3	3,2	0,0-3,9
8	4	0,9	0,0	7,4	0,0-13,0
9	3	3,2	0,0	6,2	0,0-6,2

N, número de pacientes

p25, percentil 25% p75, percentil 75%

### 5.6-*Ingestão da Dapsona nos 4 Grupos Etários*

Avaliando-se em 115 pacientes o número de comprimidos ingeridos, segundo os 4 grupos etários estudados (TABELA 10), observou-se que a mediana do grupo 1, constituído por crianças menores de 5 anos, foi de 4 comprimidos, significativamente menor do que os 20 comprimidos ingeridos pelo grupo 4, constituído de adultos.

TABELA 10. Quantidade de comprimidos de dapsona ingerida, em relação ao número de pacientes nos quatro grupos etários.

Grupo	N (%)	Quantidade de comprimidos	
		Amplitude	Mediana
1	50 (43,5)	1-30	4
2	15 (13,1)	1-50	3
3	28 (24,3)	1-60	10
4	22 (19,1)	2-140	20

N, número de pacientes

### 5.7-*Gravidade da Intoxicação de acordo com as Metemoglobinemias e Níveis Plasmáticos de DDS.*

Utilizando-se a classificação da gravidade das intoxicações, segundo os níveis de metemoglobinemia, verificou-se que 9,5% dos pacientes tiveram intoxicação leve, 33,9% moderada e 56,4% grave. Quando a gravidade das intoxicações foi classificada pelos níveis de dapsonemia, constatou-se que 35,6% dos pacientes apresentaram intoxicação leve, 25,4% moderada e 39% grave (TABELA 11).

A classificação de gravidade aplicada aos pacientes, tendo por base os níveis de metemoglobinemia e dapsonemia, mostrou uma distribuição numérica da gravidade da intoxicação.

TABELA 11. Distribuição da gravidade da intoxicação pelo critério da metemoglobinemia e da dapsonemia.

	Intoxicação			Total
	Leve	Moderada	Grave	
<b>Metemoglobinemia (%)</b>	<16	16 <30	≥30	
<b>Nº pacientes</b>	26 (9,5)	93 (34,1)	154 (56,4)	273 (100)
<b>Dapsonemia (µg/mL)</b>	<10	10 <21	≥21	
<b>Nº pacientes</b>	21 (35,6)	15 (25,4)	23 (39,0)	59 (100)

(%) Valor expresso em porcentagem da hemoglobina total.  
Entre parêntese, os valores percentuais de pacientes.

Os níveis iniciais de metemoglobinemia, dos pacientes intoxicados por DDS, e distribuídos quanto ao sexo e à gravidade da intoxicação nos 4 grupos estão apresentados à TABELA 12.

TABELA 12. Gravidade da intoxicação dos pacientes de acordo com a metemoglobinemia nos diferentes grupos etários.

Intoxicação	Grupo (G)								Total
	1		2		3		4		
	M	F	M	F	M	F	M	F	
<b>Leve</b>	8 (30,8)	3 (11,5)	2 (7,7)	3 (11,5)	1 (3,8)	4 (15,4)	1 (3,8)	4 (15,4)	26
<b>Moderada</b>	25 (28,4)	24 (27,2)	4 (4,5)	7 (7,9)	4 (4,5)	10 (11,3)	3 (3,4)	11 (12,5)	88
<b>Grave</b>	33 (21,9)	54 (35,8)	6 (4,0)	11 (7,3)	1 (0,7)	18 (11,9)	15 (9,9)	13 (8,6)	151
<b>Total</b>	66	81	12	21	6	32	19	28	265

M, masculino F, feminino Entre parêntese, valores percentuais de pacientes  
G1, <5 anos G2, 5-12 G3, 13-18 G4, 19-50

No grupo 1, 136 pacientes (92,5%) foram classificados como portadores de intoxicações moderadas e graves, com prevalência maior de

pacientes do sexo feminino. A intoxicação grave foi predominante entre as mulheres o que se verificou em todos os grupos, principalmente no grupo 3.

A TABELA 13 apresenta os pacientes classificados de acordo com o sexo, idade e sua gravidade, conforme os níveis plasmáticos de dapsona.

TABELA 13. Gravidade da intoxicação de acordo com o nível plasmático de DDS, nos diferentes grupos de pacientes.

Intoxicação	Grupo								Total
	1		2		3		4		
	M	F	M	F	M	F	M	F	
<b>Leve</b>	4 (19,0)	3 (14,3)	2 (9,5)	2 (9,5)	2 (9,5)	5 (23,8)	2 (9,5)	1 (4,7)	21
<b>Moderada</b>	1 (6,7)	3 (20,0)	0	3 (20,0)	0	6 (40,0)	0	2 (13,4)	15
<b>Grave</b>	2 (9,1)	2 (9,1)	0	0	2 (9,1)	8 (36,4)	4 (18,2)	4 (18,2)	22
<b>Total</b>	7	8	2	5	4	19	6	7	58

M, masculino F, feminino Entre parêntese, valores percentuais de pacientes  
G1, <5 G2, 5-12 G3, 13-18 G4, 19-50

O grupo 3 apresentou maior número de pacientes com intoxicações graves e moderadas. Trinta e nove pacientes (67,2%) eram do sexo feminino, dos quais, 28 (71,7%) apresentaram intoxicações graves e moderadas.

Conforme mostram as TABELAS 14 e 15, a concentração plasmática de dapsona foi medida em 31 pacientes (dosagens iniciais), que tinham declarado as quantidades ingeridas; oito (25,8%) deles ingeriram entre 2 e 40 comprimidos e apresentaram níveis plasmáticos abaixo ou cerca de 10 vezes da dose terapêutica (QUEIROZ, 1995; ZUIDEMA et al.1986), que os enquadraram na situação de intoxicação leve. Cinco (16,2%) apresentaram nível plasmático acima de 10 e menor que 15 vezes a concentração terapêutica, tendo ingerido de 1 a 10 comprimidos e foram classificados como portadores de intoxicações moderadas. Dezoito (58,0%) ingeriram entre 1 a 140 comprimidos e tiveram intoxicações graves.

TABELA 14. Gravidade da intoxicação de acordo com a quantidade ingerida de comprimidos de DDS e seus respectivos níveis plasmáticos.

Gravidade	N (%)	Nº de comprimidos		Dapsonemia ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		Amplitude	Mediana	Amplitude	Mediana
<b>Leve (&lt;10 <math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	8 (25,8)	2-40	6,5	2,1-9,9	6,7
<b>Moderada (10&lt;21 <math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	5 (16,2)	1-10	3	10,2-12,5	11,5
<b>Grave (<math>\geq 21</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	18 (58,0)	1-140	20	18,0-65,0	29,0

N, número de pacientes

Entre parêntese, valores percentuais de pacientes

A gravidade da intoxicação em relação à metemoglobinemia (dosagens iniciais) e quantidades ingeridas de dapsona foi analisada em 121 pacientes. Quatorze pacientes foram considerados portadores de intoxicações leves (11,6%), cujas metemoglobinemias estavam abaixo de 16%, tendo ingerido entre 1 e 30 comprimidos. Trinta e nove (32,2%) tinham ingerido entre 1 e 50 comprimidos e foram classificados como portadores de intoxicações moderadas, já que suas metemoglobinemias estavam entre 16 e <30%; intoxicação grave foi constatada em 68 pacientes (56,2%), cujas metemoglobinemias estavam acima de 30%.

Portanto, 88,4% dos pacientes apresentaram intoxicações moderadas e graves quando se analisaram os valores individuais das metemoglobinemias e, 74,2% quando os níveis plasmáticos de dapsona foram utilizados como critério de gravidade.

TABELA 15. Gravidade da intoxicação de acordo com o número de comprimidos ingeridos de DDS e respectivos níveis de metemoglobinemia.

Gravidade	N (%)	Nº de comprimidos		Metemoglobinemia <sup>(1)</sup>	
		Amplitude	Mediana	Amplitude	Mediana
<b>Leve (&lt;16%)</b>	14 (11,6)	1-30	4	3,2-13,8	9,4
<b>Moderada (16&lt;30%)</b>	39 (32,2)	1-50	4	16,0-29,5	23,9
<b>Grave (<math>\geq 30\%</math>)</b>	68 (56,2)	1-140	7,5	30,0-94,0	38,0

N, número de pacientes

Entre parêntese, valores percentuais de pacientes

(1) Valor expresso em percentagem da hemoglobina total.

As crianças menores de 5 anos de idade ingeriram de 1 a 30 comprimidos de 100 mg de DDS, sempre por acidente. Houve relatos de crianças intoxicadas após a ingestão de apenas 1 ou 2 comprimidos (9 indivíduos com até 11 meses de idade). Ingestão de 10 comprimidos foram freqüentes em crianças menores de 16 anos de idade. Ingestões de 20 a 30 comprimidos foram verificadas em pacientes jovens de 14 a 34 anos de idade . O caso mais grave foi de um indivíduo do sexo masculino de 35 anos de idade que ingeriu 140 comprimidos (100 mg cada) de DDS.

### **5.8 - Regressões Lineares**

#### **Metemoglobinemias e níveis plasmáticos de DDS em função de horas decorridas da intoxicação**

Dos 274 pacientes avaliados, conseguiu-se estabelecer o dia da ingestão em 209 (76%), e a hora da intoxicação em 154 pacientes (56%). A mediana da dosagem sanguínea de metemoglobina foi de 31,1% em relação à hemoglobina total, e os percentis de 25% e de 75% foram respectivamente 24% e 39,4%.

Em somente 35 pacientes registraram-se horas decorridas da intoxicação e respectivas determinações de metemoglobinemias e dapsonemias.

Quando se efetuou a regressão linear, entre os valores iniciais das metemoglobinemias e o tempo decorrido, após a intoxicação (n=35) não houve correlação estatística significativa. Entretanto, quando a regressão linear foi efetuada entre metemoglobinemia seriada (n=124), desses mesmos casos e as horas decorridas da intoxicação, obteve-se uma correlação estatisticamente significativa.

A mediana da concentração plasmática de DDS (primeira dosagem) foi de 12,5 µg /mL. Os percentis de 25% e de 75% foram, respectivamente, de 7,10 e de 29,6 µg/mL.

Do mesmo modo, nos 35 pacientes, cuja hora da intoxicação foi declarada, correlacionou-se o número de horas decorridas da intoxicação com as dosagens plasmáticas iniciais de DDS, não apresentando correlação

significativa. Entretanto, quando a regressão linear foi realizada incluindo todas as medidas de DDS e as horas decorridas das intoxicações, houve uma correlação estatisticamente significativa.

### **Metemoglobinemias e níveis plasmáticos de dapsona.**

Quando se estudou a correlação entre todas as determinações de metemoglobinemia e dapsonemia verificou-se uma correlação significativa entre as mesmas, cujo coeficiente de correlação foi  $r = 0,32$ .

Ao se analisar as dosagens seqüenciais de metemoglobinemia e de dapsonemia, no decorrer das intoxicações até a quinta medida, observou-se uma correlação significativa, com um aumento gradativo do coeficiente de correlação "r". Somente, a correlação entre as terceiras determinações de metemoglobinemia e de dapsonemia, revelou-se não significativa (TABELA 16). Quando esses mesmos conjuntos de variáveis foram analisados através de suas variâncias mostraram haver entre elas uma dispersão representativa e significativa, com exceção dos valores relativos às terceiras medidas.

TABELA 16. Correlação seqüencial entre a dapsonemia (DDS) e a metemoglobinemia (META) em diferentes tempos da intoxicação por DDS.

<b>Correlações <sup>(1)</sup></b>	<b>r</b>	<b>n</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>DDS1 x META1</b>	0,33	58	5,22	<0,05
<b>DDS2 x META2</b>	0,52	38	13,42	<0,05
<b>DDS3 x META3</b>	0,28	25	1,90	NS
<b>DDS4 x META4</b>	0,67	14	10,82	<0,05
<b>DDS5 x META5</b>	0,83	9	17,42	<0,05

(1) Números crescentes indicam a seqüência das determinações  
r, coeficiente de correlação linear do conjunto das variáveis estudadas  
n, número de determinações de cada variável  
F, coeficiente de variância das variáveis estudadas

A TABELA 17 apresenta todos os valores de metemoglobinemia, escalonados em valores crescentes. Esses grupos foram correlacionados com os respectivos níveis plasmáticos de DDS, originando grupos definidos pelas medianas e respectivos percentis 25 e 75. Quando se compararam as medianas dos diferentes agrupamentos, constatou-se uma diferença



significativa entre os diferentes grupos ( $p = 0,00003$ ) pelo teste de Kruskal-Wallis.

TABELA 17. Variação de dapsonemia, em termos de mediana, relativa a valores de metemoglobinemia

Metemoglobinemia (%)	Dapsonemia ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	n	p25	mediana	p75
0-9	11	1,0	2,1	2,7
10-19	19	1,9	6,3	15,2
20-29	19	7,8	15,0	27,8
30-39	18	10,3	24,7	31,1
40-49	16	13,7	21,6	29,1
>50	5	5,6	7,1	8,6

(%) Valor expresso em percentagem da hemoglobina total.  
 $p = 0,000034$  (Kruskal-Wallis) n, número de observações  
 p25, percentil 25% p75, percentil 75%

A TABELA 18 apresenta os grupamentos das primeiras medidas de metemoglobinemia e as respectivas medianas dos níveis plasmáticos de dapsona. Nessa análise, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas ( $p=0,45832$ ), pelo teste de Kruskal-Wallis.

TABELA 18. Comparação entre os valores de metemoglobinemia e as medianas das medidas iniciais de dapsonemia.

Metemoglobinemia (%)	Dapsonemia ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	n	p25	mediana	p75
0-9	3	2,1	2,5	33,3
10-19	1	18,0	18,0	18,0
20-29	5	12,5	28,3	29,6
30-39	9	10,3	12,0	27,0
40-49	9	8,0	27,3	32,2
>50	3	4,70	5,63	24,5

(%) Valor expresso em percentagem da hemoglobina total.  
 $p = 0,458327$  (de Kruskal-Wallis) n, número de observações  
 p25, percentil 25% p75, percentil 75%

## Quantidade de comprimidos ingerida de dapsona e metemoglobinemias

A regressão linear entre a quantidade de comprimidos ingerida e os valores de metemoglobina até duas dosagens iniciais sucessivas em

pacientes (n=29) que declararam a quantidade ingerida, mostrou uma correlação significativa (n=51, r=0,52; p=0,0001), pelo teste de Spearman. Incluindo todos os valores obtidos das dosagens sucessivas de metemoglobinemias, e os respectivos números declarados de comprimidos ingeridos, não houve correlação significativa (r=0,21, NS).

### **Concentrações plasmáticas sucessivas de dapsona durante a recuperação da intoxicação.**

A regressão linear entre as concentrações plasmáticas de DDS e os intervalos de tempo decorridos das ingestões de DDS, apresentou uma correlação estatisticamente significativa (r= 0,358 e n= 154, p= 0,0001), para todos os pacientes estudados. No entanto, a regressão linear entre as primeiras concentrações de DDS determinadas e os intervalos de tempo decorridos da ingestão, não demonstrou correlação significativa. Foram selecionados doze pacientes que tiveram três ou mais avaliações consecutivas de dapsonemia, cujas quantidades ingeridas de dapsona e o tempo decorrido das intoxicações eram conhecidos. (TABELA 19).

TABELA 19. Correlação entre os níveis plasmáticos de DDS e o tempo decorrido após a ingestão de DDS em 12 pacientes selecionados, de acordo com as doses ingeridas.

<b>Doses (mg)</b>	<b>n</b>	<b>r</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>200</b>	4	-0,987	-8,637	0,013*
<b>400</b>	3	-0,995	-9,532	0,067
<b>1000</b>	3	-0,996	-	0,058
<b>1000</b>	3	-0,978	-4,714	0,133
<b>1000</b>	4	-0,950	-4,292	0,050*
<b>1000</b>	5	-0,962	-6,066	0,009*
<b>3000</b>	5	-0,983	-9,358	0,003*
<b>3000</b>	7	-0,885	-4,252	0,008*
<b>4000</b>	3	-0,988	-6,446	0,098
<b>4000</b>	4	-0,994	-	0,006*
<b>6000</b>	5	-0,951	-5,342	0,013*

(p<0,05) Significativo em relação as medidas realizadas de dapsonemia e as horas decorridas da intoxicação dentro do mesmo caso.

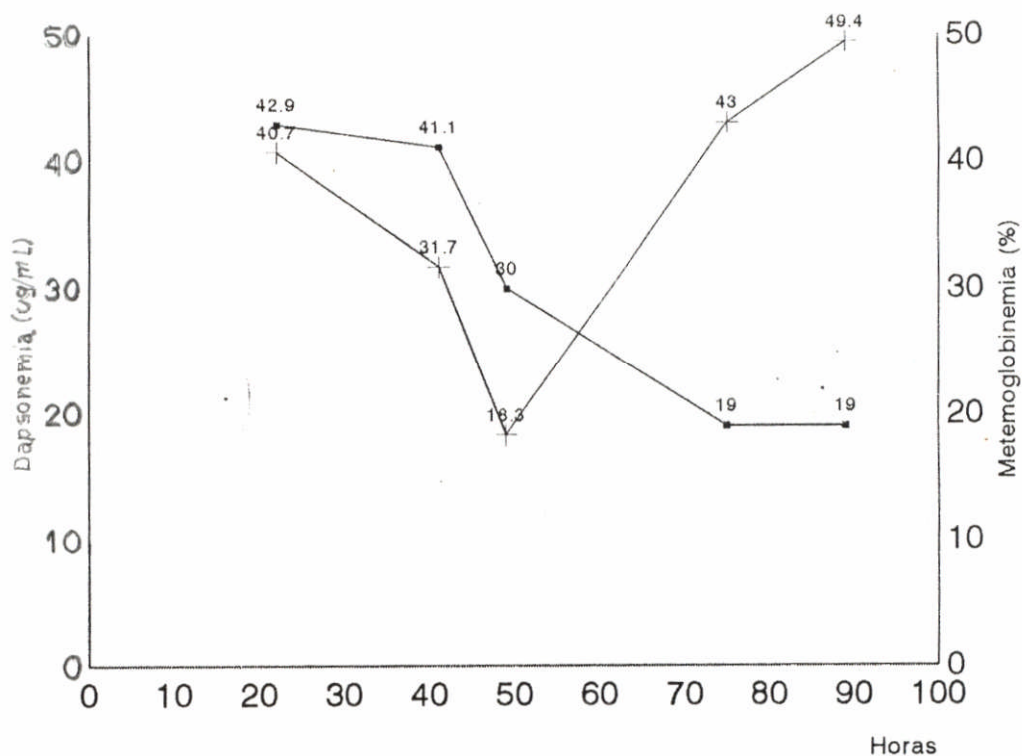
n, número de determinações de dapsonemia

t, t-Student r, coeficiente de correlação linear

O decaimento do nível plasmático, no decorrer do tempo, mostrou-se estatisticamente significativo, sempre que havia mais de três determinações consecutivas

### 5.9- Evolução da Dapsonemia e da Metemoglobinemia de Casos Selecionados

Selecionaram-se alguns pacientes que tiveram mais de 3 medidas de dapsona plasmática e de metemoglobinemia, e dos quais se conhecia a quantidade ingerida de DDS para se observar, graficamente, o comportamento laboratorial dessas medidas, relacionando-as com as horas decorridas da intoxicação. Todos receberam azul de metileno (FIGURAS 2 a 7).



**FIGURA 2 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo**

Paciente 26 / 60 comprimidos de dapsona ingeridos

Dapsonemia  $r=-0,951$   $p=0,013$  Metemoglobinemia  $r=0,469$   $p=0,425$

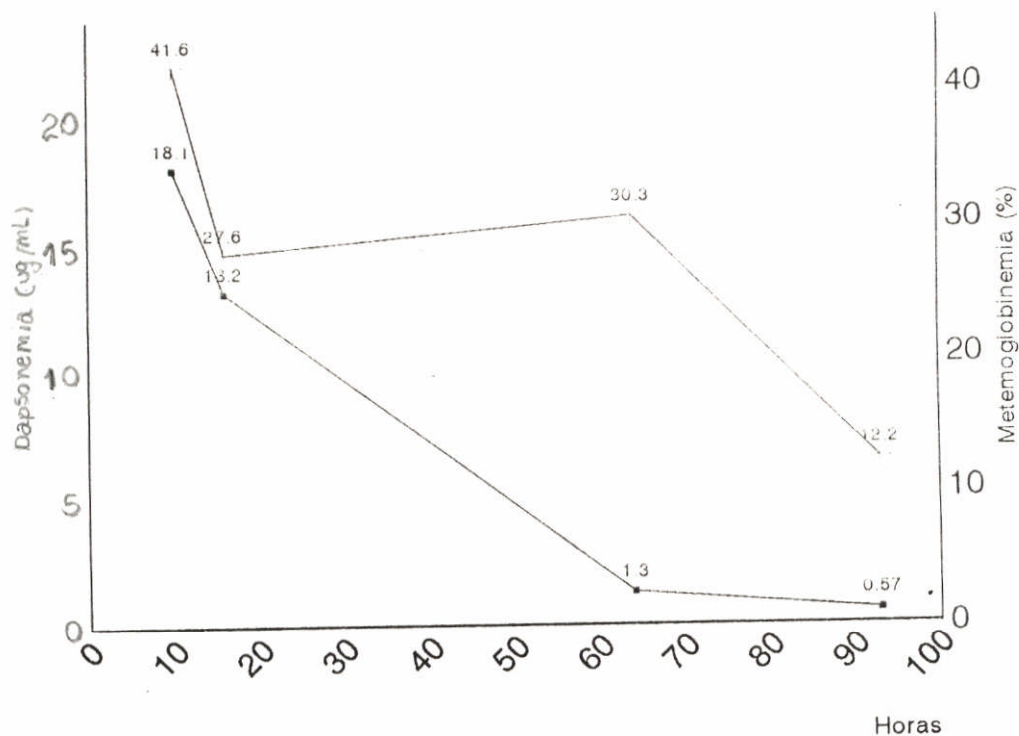


FIGURA 3 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 37 / 10 comprimidos de dapsona ingeridos

Dapsonemia  $r=-0,951$   $p=0,049$  Metemoglobinemia  $r=-0,817$   $p=0,183$

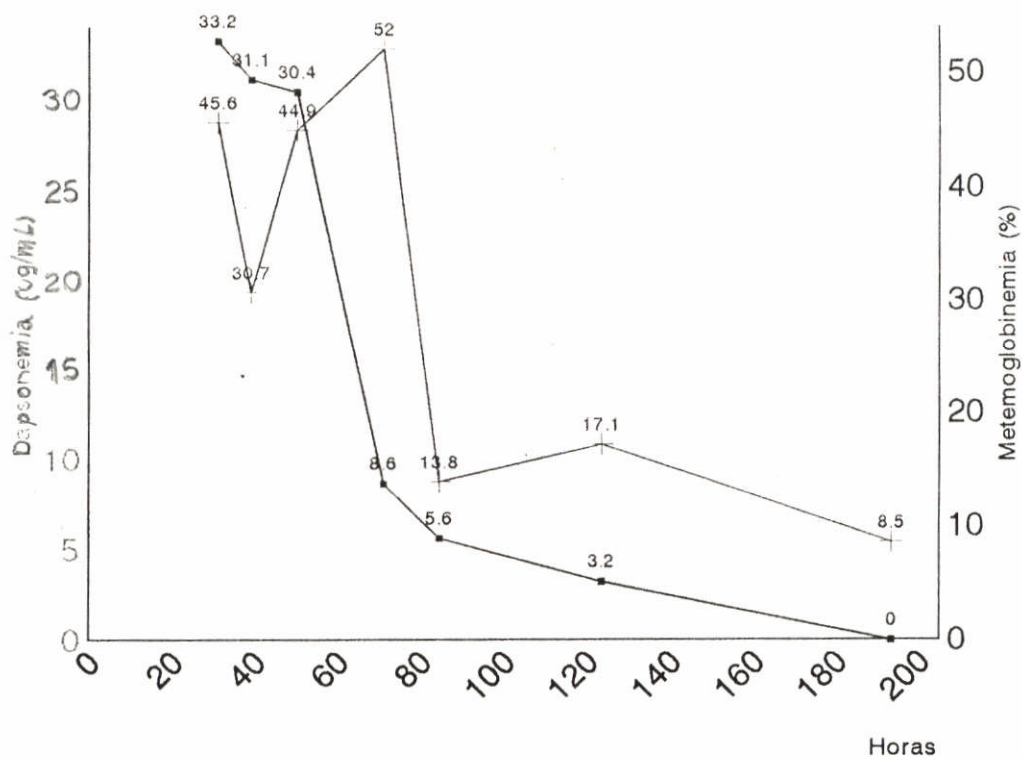


FIGURA 4 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 38 / 10 comprimidos de dapsona ingeridos

Dapsonemia  $r=-0,835$   $p=0,019$  Metemoglobinemia  $r=-0,751$   $p=0,052$

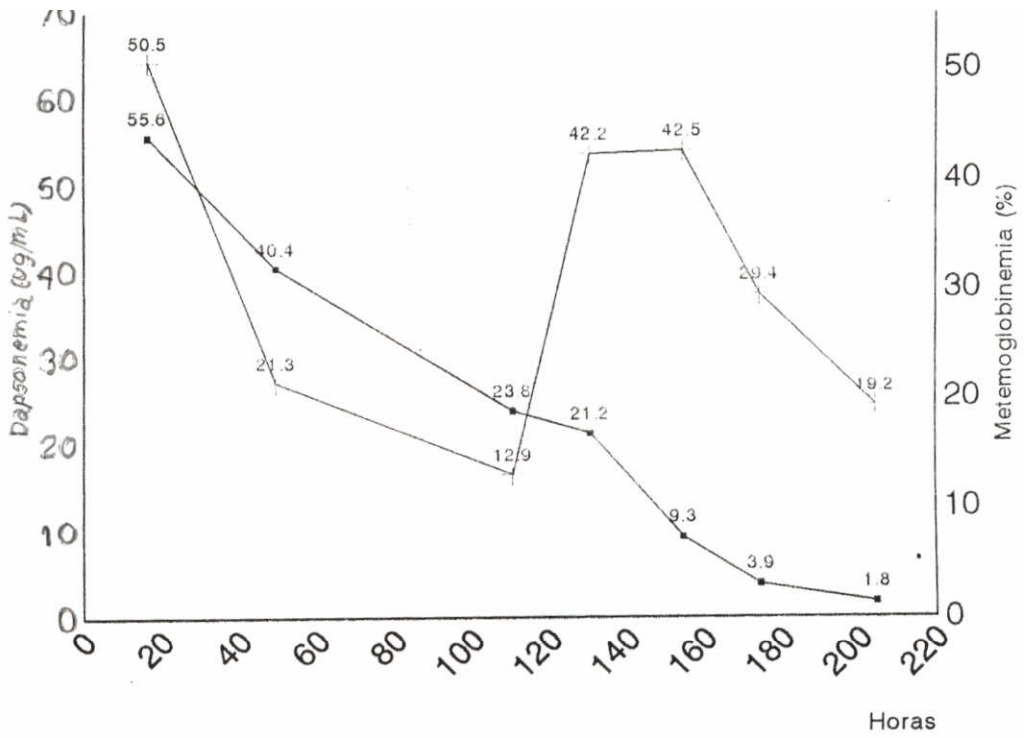


FIGURA 5 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 41 / 40 comprimidos de dapsona ingeridos

Dapsonemia  $r=-0,989$   $p=0,000$  Metemoglobinemia  $r=-0,303$   $p=0,509$

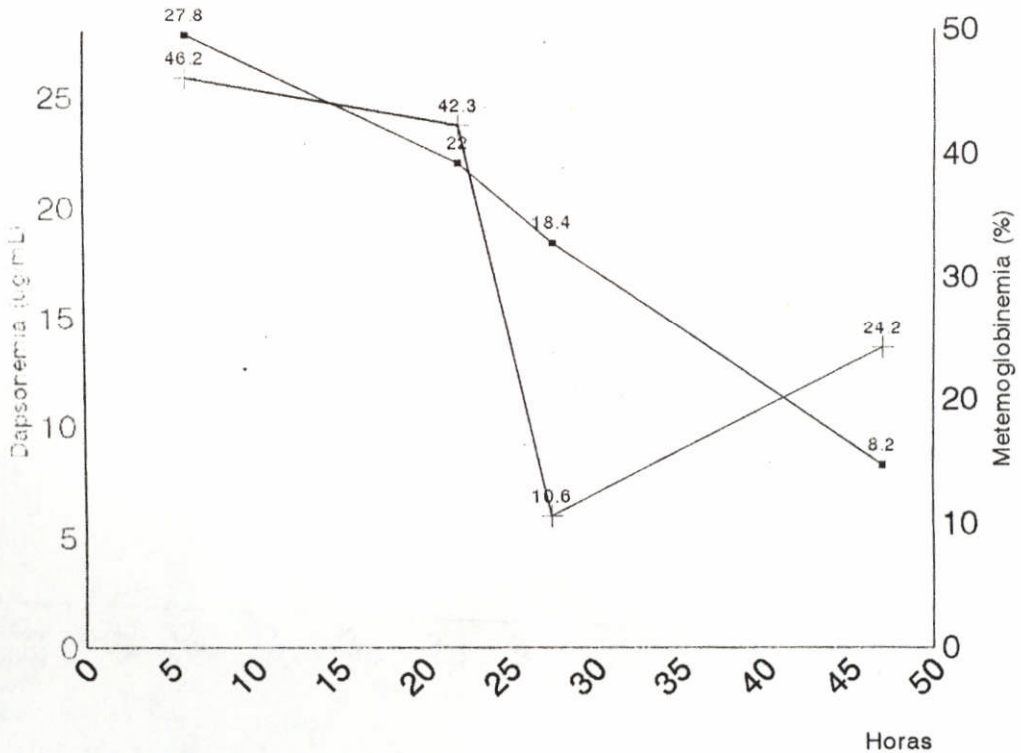


FIGURA 6 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 44 / 40 comprimidos de dapsona ingeridos

Dapsonemia  $r=-0,994$   $p=0,006$  Metemoglobinemia  $r=-0,623$   $p=0,377$

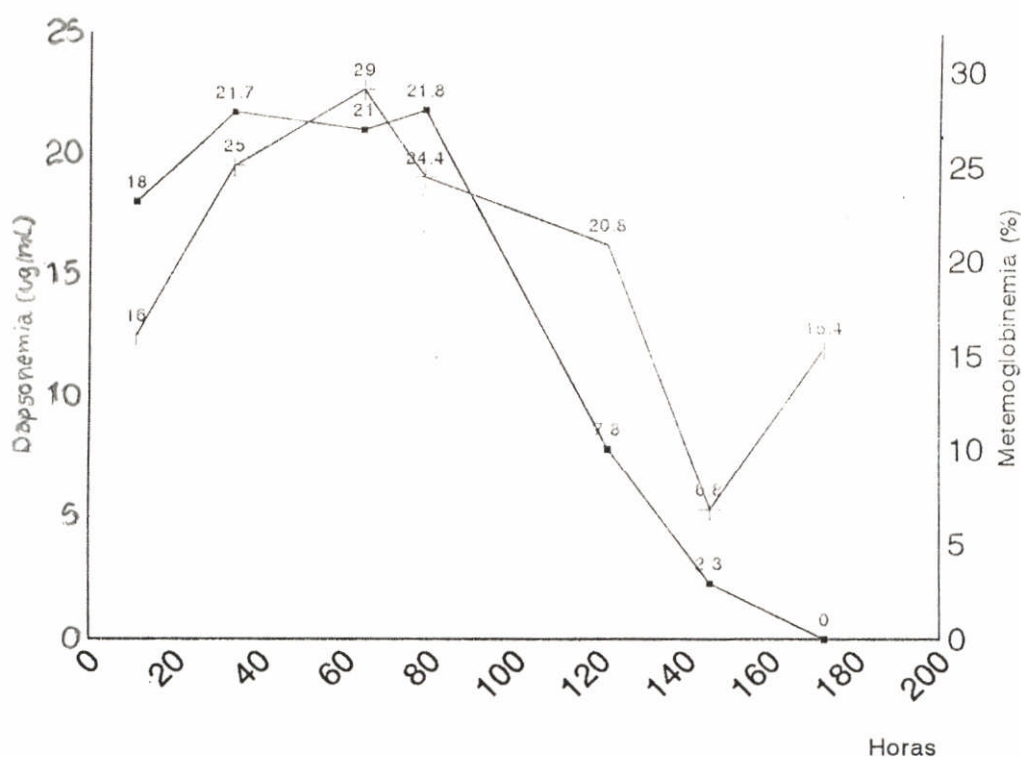


FIGURA 7 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 74 / 30 comprimidos de dapsona ingeridos

Dapsonemia  $r=-0,885$   $p=0,008$  Metemoglobinemia  $r=-0,503$   $p=0,204$

### 5.10 - Previsibilidade da Gravidade da Intoxicação

Com o objetivo de se avaliar as influências dos fatores de risco (variáveis independentes) que determinaram a gravidade das intoxicações por dapsona, realizou-se uma análise longitudinal utilizando-se os "Modelos Lineares Generalizados para Dados Dependentes", (GEE, Generalized Linear Models For Dependent Data, version 4.4 modified 1996). O modelo utilizado levou em conta a variável dependente, representada pelos valores das dapsonemias e variáveis independentes representadas pela quantidade de comprimidos ingerida, nível da metemoglobinemia, tempo decorrido da ingestão, idade e sexo.

Inicialmente, o modelo utilizado traduziu-se pela seguinte fórmula geral:

***Dapsonemia = quantidade de comprimidos + hora decorrida da intoxicação + metemoglobinemia + idade + sexo.***

As variáveis do modelo foram avaliadas pelo teste de Wald e a associação entre as 5 variáveis independentes e a gravidade foi estatisticamente significativa apenas para o tempo decorrido e metemoglobinemia.

Os estudos estatísticos, realizados segundo a análise longitudinal, permitiram que o modelo final através do qual será possível avaliar-se a gravidade da intoxicação terá a seguinte configuração:

***Dapsonemia = tempo decorrido da intoxicação + metemoglobinemia.***

Na expressão acima existe uma associação estatisticamente significativa entre a gravidade da intoxicação, traduzida pelos valores de dapsonemia, e o respectivo tempo decorrido a partir do momento da intoxicação até a determinação da respectiva metemoglobinemia. Desta forma, matematicamente, pode-se obter o valor da concentração de dapsona no sangue, cujo modelo final é:

***Dapsonemia = 12,9256 - 0,0682.t + 0,234.metemoglobinemia (1)***

onde o tempo desde a Ingestão da dapsona e a metemoglobinemia mostram-se estatisticamente significantes quando associados à dapsonemia. A metemoglobinemia associa-se positivamente e o tempo negativamente com a dapsonemia.

A partir do modelo matemático acima (1), foi possível estimar os valores de dapsonemia, em função de intervalos determinados das horas decorridas da intoxicação e de valores de metemoglobinemia (TABELA 20).

Graficamente, também pode-se estimar o valor da dapsonemia em função das mesmas variáveis dependentes.

TABELA 20. Valores estimados de dapsonemia, segundo o modelo de regressão linear final

METOGLOBINEMIA (%)	DAPSONEMIA (µg/mL)				
	HORA=24	HORA=48	HORA=72	HORA=96	HORA=120
5	12,46	10,82	9,19	7,55	5,91
10	13,63	11,99	10,36	8,72	7,08
15	14,80	13,16	11,53	9,89	8,25
20	15,97	14,33	12,70	11,06	9,42
25	17,14	15,50	13,87	12,23	10,59
30	18,31	16,67	15,04	13,40	11,76
35	19,48	17,84	16,21	14,57	12,93
40	20,65	19,01	17,38	15,74	14,10
45	21,82	20,18	18,55	16,91	15,27
50	22,99	21,35	19,72	18,08	16,44
55	24,16	22,52	20,89	19,25	17,61
60	25,33	23,69	22,06	20,42	18,78
65	26,50	24,86	23,23	21,59	19,95
70	27,67	26,03	24,40	22,76	21,12
75	28,84	27,20	25,57	23,93	22,29
80	30,01	28,37	26,74	25,10	23,46
85	31,18	29,54	27,91	26,27	24,63
90	32,35	30,71	29,08	27,44	25,80
95	33,52	31,88	30,25	28,61	26,97
100	34,69	33,05	31,42	29,78	28,14

(%) Valor expresso em percentagem da hemoglobina total.



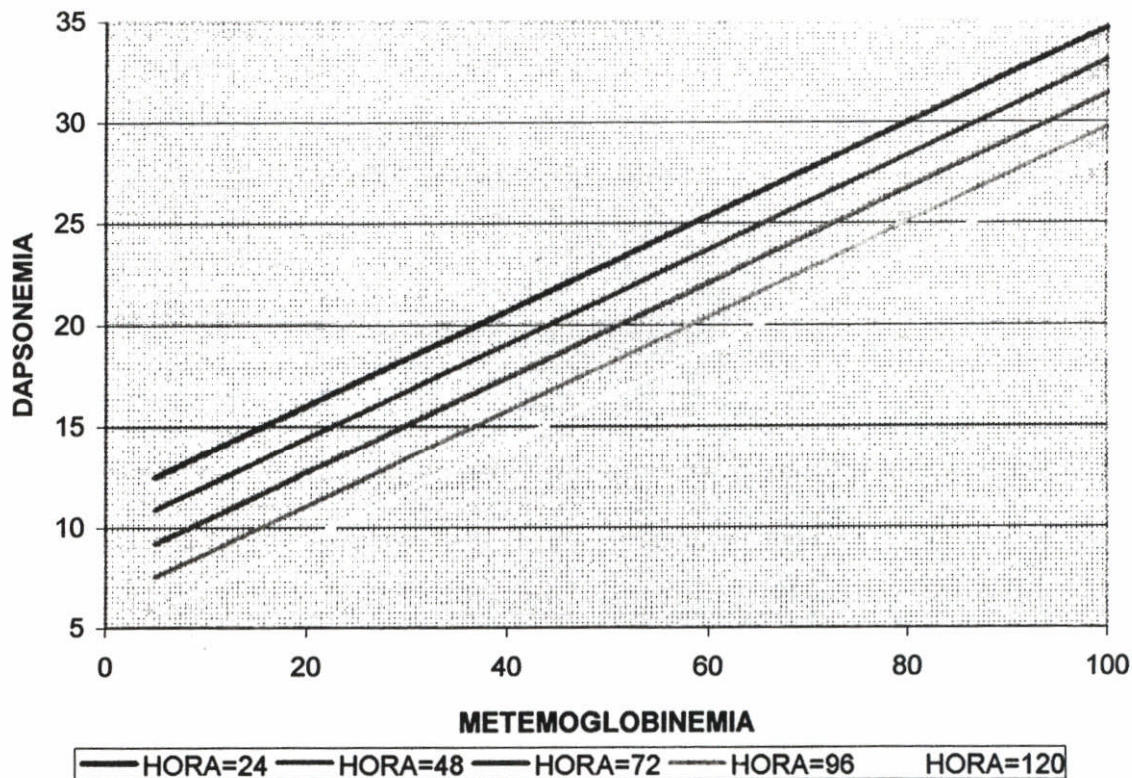


FIGURA 8 - Correlação entre a dapsonemia e a metemoglobinemia, em função do tempo decorrido a partir do momento da ingestão da dapsona.

### 5.11 - Repetição do Acidente Tóxico

Entre os pacientes estudados, cinco repetiram o acidente toxicológico. Três deles tentaram suicídio por duas vezes, um por três vezes e uma criança intoxicou-se acidentalmente por duas vezes.

Uma menina, com um ano de idade, apresentou dois episódios de intoxicação em cerca de 70 dias. Nas duas ocasiões desconheciam-se as quantidades ingeridas de DDS. Os atendimentos hospitalares não foram realizados pelo CCI. Na primeira exposição, a metemoglobinemia foi medida uma única vez e era de 16,5%. No segundo, 13 horas após a ingestão de uma quantidade desconhecida de dapsona, sua metemoglobinemia era de 54%. Cerca de 30 horas após era de 15%, e 74 horas após de 7,2%.

Um jovem de dezoito anos, tentou suicídio, ingerindo cinquenta (50) comprimidos (100 mg cada) de dapsona. Sua metemoglobinemia medida

vinte e seis horas após a ingestão era de 33,1%, 52 horas após ainda estava ao redor de 20%, foi tratado com azul de metileno e carvão ativado e restabeleceu-se. Dois anos e cinco meses da primeira tentativa, ingeriu novamente quantidade não revelada de DDS. No primeiro dia de internação sua metemoglobinemia era de 38% e no quarto dia era de 5,7%. Novamente se restabeleceu.

O terceiro paciente, um jovem de vinte e um anos que fazia tratamento para hanseníase, por duas vezes tentou o suicídio num período de 7 meses. Na primeira tentativa declarou a quantidade, a data e hora da intoxicação. Assim soube-se que havia ingerido oitenta (80) comprimidos de dapsona. Após doze horas apresentou uma metemoglobinemia de 43%. Trinta e quatro horas após era de 32% e 96 horas decorridas era de 24%. Somente se normalizou após o sétimo dia da internação. Foi tratado com azul de metileno e carvão ativado. Na segunda tentativa não havia registro de quantidade ingerida da dapsona, nem data ou hora da intoxicação. No momento da internação apresentava uma metemoglobinemia de 54,8%, que permaneceu flutuando ao redor de 30% até o quarto dia da internação; do quinto ao sétimo dia permaneceu ao redor de 18% e no nono estava ao redor de 9%. Foi atendido e internado no HMARS-CCI e submetido ao mesmo tratamento anterior.

O quarto paciente, uma mulher de trinta e quatro anos de idade, tentou suicídio três vezes consecutivas, com intervalos de 8 e 7 meses respectivamente entre as mesmas. Na primeira e na terceira vez, não foi atendida no CCI. Na segunda tentativa ficou internada no HMARS-CCI, mas nas três vezes o laboratório do CCI recebeu material biológico para determinações toxicológicas para aferir e monitorar o grau de exposição dessas intoxicações. Na primeira tentativa ingeriu dezoito comprimidos de DDS (1,8 g). Cerca de sete horas após a intoxicação o nível plasmático de DDS era 24,2 µg/mL; dezoito horas após a metemoglobinemia era de 49,0%, após 105 horas de 20,0%. Somente, no oitavo dia da ingestão a metemoglobinemia estava ao redor de 3,4%. Além da cianose, o dado clínico

importante era a confusão mental. O carvão ativado foi utilizado na terapêutica.

Na segunda tentativa, a quantidade ingerida de DDS não foi revelada. A metemoglobinemia e dapsonemia determinadas inicialmente após oito horas da ingestão eram, respectivamente, 56% e 35  $\mu\text{g/mL}$ . No quarto e quinto dias, a metemoglobinemia permaneceu ao redor de 10% e os níveis plasmáticos decaíram de 13  $\mu\text{g/mL}$  para 2,8, e a paciente recuperou-se.

Na última vez, a paciente ingeriu vinte comprimidos, cerca de 2 g. Durante sua internação foram solicitadas duas determinações de metemoglobina e uma de dapsonemia, cujos valores estavam respectivamente ao redor de 34% (sete horas após a intoxicação), 10,7% e 30,7  $\mu\text{g/mL}$  (dezesesseis horas após a intoxicação). Não se dispõe de outras observações, a respeito, dessa terceira tentativa de suicídio.

O quinto paciente, uma adolescente de 16 anos, não internada no CCI, que fazia tratamento de hanseníase ingeriu 10 comprimidos de DDS. Os valores respectivos de metemoglobinemia e de dapsonemia foram: 37% e 65,5  $\mu\text{g/mL}$  após 32 horas, 34% e 32,6  $\mu\text{g/mL}$  após 51 h e 26% e 7,8  $\mu\text{g/mL}$  após 84 h. Dois anos e três meses após houve nova tentativa com a ingestão de 20 comprimidos de DDS. Após 10 horas da ingestão sua metemoglobinemia era de 40,3% e o nível plasmático de DDS de 32,2  $\mu\text{g/mL}$ . Em ambas as ocasiões a paciente foi tratada com o azul de metileno.

## 6 - DISCUSSÃO

Hansen (1993) efetuou levantamento da literatura sobre intoxicação por dapsona, entre 1949 e 1990, obtendo apenas 20 casos de intoxicações. Levantamento realizado neste estudo, relativo àquele mesmo período, revelou um número bem maior, acima de 45 casos de intoxicações por dapsona.

A estimativa do número de pacientes intoxicados pela dapsona, efetuada pelo número amostras analisadas no Laboratório do CCI, de 1985 a 1995 mostra que, a partir de 1990, houve um decréscimo significativo das intoxicações por dapsona. Assim no período de 1985 a 1989, a média anual de pacientes foi de  $32 \pm 4$ , enquanto que no período de 1990 a 1995 a média foi de  $19 \pm 1$ . A diminuição do número de intoxicações anuais, verificadas a partir de 1990, é possível estar relacionada com as modificações na distribuição e na embalagem, propriamente dita, dos comprimidos de dapsona nos ambulatórios de hanseníase, ocorridas após essa data. Com esses procedimentos simples houve decréscimo, principalmente, do número de intoxicações em crianças menores de 5 anos. Nos acidentes toxicológicos ocorridos no período de 1985 a 1989 as crianças menores de 5 anos constituem 70% dos intoxicados e no período de 1990 até 1995, 30%. Nos Estados Unidos, o Poison Packaging Prevention Act of 1970, conseguiu reduzir de forma marcante os acidentes com crianças menores de 5 anos de idade, simplesmente pelo uso de embalagens mais seguras e diminuindo a quantidade de unidades por embalagem em doses sub-letais (Grossman & RIVARA, 1992).

O número de pacientes intoxicados pela dapsona, no Brasil, é o maior relatado, pois se restringe apenas aos pacientes cujas amostras biológicas chegaram ao Laboratório do CCI de São Paulo. Especula-se que de alguma maneira esses números devem refletir, aproximadamente, o número de intoxicações ocorridas na cidade de São Paulo, tendo em vista que o

Laboratório do CCI era o único na cidade a realizar essas análises de emergência.

Nos países desenvolvidos, o número de intoxicações é bastante reduzido, contrastando com os países subdesenvolvidos. Naqueles, os casos de intoxicações são quase sempre tentativas de suicídio e sempre vistos como uma curiosidade médica (REIGART et al., 1982-83). É interessante ressaltar também que nos países desenvolvidos, as intoxicações agudas ocorrem, geralmente, quando a dapsona é utilizada para o tratamento de dermatite herpetiforme enquanto que no Brasil e na Índia pela sua aplicação no tratamento da hanseníase (Hanseníase, 1989).

A Índia, por sua população e pela incidência de hanseníase, é provável que seja o país onde ocorra o maior número de intoxicações por dapsona. O Brasil teria uma incidência apenas ultrapassada por aquele país, já que é o segundo no mundo onde a hanseníase é endêmica (W.H.O., 1993).

A prevalência das intoxicações por dapsona em crianças menores de 5 anos realmente é alta. No presente trabalho, dos 266 pacientes estudados, 147 eram menores de 5 anos o que representa 55,2% do total. Igualmente, doze dos casos relatados por SCHVARTSMAN & MARCONDES.(1963), nove (75%) eram crianças menores de 5 anos. Na revisão da literatura, efetuada constou-se que de 24 crianças intoxicadas, 83,4% são menores de 5 anos.

As dosagens de metemoglobinemia e concentração plasmática de DDS foram realizadas por métodos clássicos de espectrofotometria. O da dapsona foi modificado quanto à quantidade de plasma utilizado (1 mL) e adaptado para níveis elevados, já que originalmente tratava-se de metodologia utilizada para controle terapêutico de pacientes hansenianos (Tawada & Midio,1989). Apesar de sua técnica laboratorial simples, mas de muitos passos, conseguiram-se excelentes coeficientes de correlação para as curvas em água ( $r=1,00$ ) e em plasma ( $r=0,996$ ), com uma recuperação aproximada de 81,4%.

O método da determinação de metemoglobina de EVELYN & MALLOY (1938), modificado por MEUNIER (1972), sofreu novas modificações quanto ao uso dos tampões fosfato, originalmente só misturados para uso

extemporâneo e na proporção de 10:0,2 mL de sangue total e que passou para uma mistura previamente preparada, de pH em torno de 7, cuja proporção foi para de 4:0,2 mL, acrescida de 6 mL de uma solução de Triton a 1%, que conferiu maior limpidez à mistura, dando mais precisão às leituras efetuadas. A concentração da solução de cianeto de potássio passou dos originais 10% para 5%, dispensando-se a utilização de ácido acético para neutralizá-la.

A formação de metemoglobina em pacientes usuários de dapsona ou por ela intoxicados, é dependente da formação prévia de um metabólito hidroxilaminado. COLEMAN & JACOBUS (1993) utilizaram inicialmente uma mistura cuja proporção de dapsona hidroxilamina e de hemoglobina era de 1:16, e verificaram que num espaço de 5 minutos, incubada a 37°C, houve uma oxidação acima de 30% de hemoglobina, mostrando que uma molécula de hidroxilamina pode reagir com mais de 5 moléculas de hemoglobina. O fato tem sido explicado pela atuação de um ciclo redox, onde a hidroxilamina reage com a hemoglobina formando a metemoglobina e um nitrosareno que é, por sua vez reduzido a hidroxilamina, ou pelo NADPHmetemoglobina redutase ou pela glutathione redutase. A hidroxilamina, assim formada, reage com outra molécula de hemoglobina e assim continua o ciclo.

A análise dos sintomas nos 4 grupos etários estudados mostra que a cianose, vômito taquicardia e dispnéia foram sintomas predominantes no grupo 1, isto é, nos pacientes com menos de 5 anos de idade, evidenciando a imaturidade dos mecanismos orgânicos de defesa às agressões químicas na criança. No que se refere aos dois pacientes que apresentaram convulsões, um deles tratava-se de uma adolescente de 17 anos, que vinha tomando 100 mg diários de DDS, segundo informações, cuja metemoglobinemia no seu atendimento era de 18%. Outro, um menino de 9 anos apresentou, ao ser atendido, uma metemoglobinemia inicial de 33%. Ao se analisar a sintomatologia relacionada com a quantidade de comprimidos ingerida observa-se que na ingestão de 1 até 4 comprimidos de dapsona, 100% dos pacientes apresentaram cianose e em 29,3% a

taquicardia. A cianose foi citada em mais de 90% do total dos pacientes e a taquicardia em cerca de 30%, o vômito e a dispnéia em 15%, quando a ingestão variou de 1 até 140 comprimidos. Somente acima de 10 comprimidos aparece a confusão mental (13,7%).

SCHVARTSMAN & MARCONDES (1963) observaram que, nas crianças intoxicadas por dapsona (n=12), 100% apresentavam cianose, 75,0% náuseas e vômitos, 33,3% dispnéia e 66,6% manifestações neurológicas.

A cianose é o sinal da intoxicação que aparece em todos os trabalhos sobre intoxicações por dapsona levantados, desde o primeiro caso descrito por DAVIES (1950) até os observados por HANSEN (1994), e ocorre pela presença de níveis elevados de metemoglobina.

O levantamento das causas circunstanciais foi importante porque veio confirmar numericamente os esclarecimentos das diferentes causas que desencadearam as intoxicações por dapsona; 26 % foram tentativas de suicídio, 53% acidentais, 12% por causas não conhecidas e 6% não compreensão da prescrição médica. Verifica-se que a causa acidental na sua quase totalidade (88%), ocorreu no grupo 1. A maioria desses acidentes aconteceu por descuido dos adultos, sendo os comprimidos de dapsona colocados em lugares acessíveis às crianças. Outras vezes, o acidente foi causado pela própria mãe pela administração dos comprimidos às crianças, pensando tratar-se de medicação antitérmica, geralmente AAS (ácido acetilsalicílico). Isto porque as embalagens desses medicamentos, distribuídos pela Central de Medicamentos (CEME), eram muito semelhantes. Há o relato sobre um paciente adulto de 32 anos que recebeu no Posto de Saúde comprimidos de DDS misturados ao medicamento que deveria realmente receber, tendo em vista as embalagens serem semelhantes. Ao ser atendido apresentava cianose, dispnéia e metemoglobinemia de 44%, necessitando de tratamento especializado para reverter seu quadro.

Por outro lado, as tentativas de suicídio ocorreram predominantemente entre os adolescentes e os adultos (grupos 3 e 4) com 94%. Nesses grupos, 71% eram mulheres. Aliás, esses dados estão de

Entre outras causas de intoxicação, cita-se a ingestão de 3 comprimidos de DDS por uma jovem de 18 anos, cuja finalidade era de provocar o aborto.

Na literatura há citação de poucas causas e certamente se deve à dificuldade em se obter informações corretas nas intoxicações agudas. DEY & MAITRA(1989), citam como causa da intoxicação de um paciente que fazia tratamento para lepra tuberculóide, o mal entendimento da prescrição médica.

Dentro da variação da incidência de intoxicações por dapsona nos grupos etários, é importante ressaltar a predominância do grupo 1 que atinge 54%, contra apenas 15% de adolescentes e 17% de adultos

Quanto ao número de comprimidos ingeridos, o grupo 1 apresenta menor quantidade ingerida, com 68% das crianças ingerindo entre 1 e 4 comprimidos, contendo 100 mg de DDS em cada, e uma mediana de 4 em comparação com o grupo de adolescentes (G3), cuja mediana é de 10 comprimidos, e a de adultos (G4), de 20 comprimidos. A avaliação do nível plasmático de dapsona foi feita apenas em 4 pacientes ,do grupo 1, portanto resta supor que a sintomatologia apresentada foi desencadeada, possivelmente, por reações adversas intensas. Por outro lado, como afirmou UNGERLEIDER et al. (1980), 80% das histórias dos pacientes agudamente intoxicados são incompletas ou incorretas.

Tomando-se por base o nível plasmático de DDS ou a metemoglobinemia para a quantificação da gravidade da intoxicação, verifica-se que a Intoxicação por dapsona foi grave em mais de 55% dos casos, quando a ingestão foi de 20 comprimidos.

Dosagens de metemoglobinemia no sangue e níveis plasmáticos de dapsona são solicitados pelos médicos, nas intoxicações agudas por dapsona, com o objetivo de se avaliar a gravidade das mesmas, a necessidade do uso de antídoto específico e o seu monitoramento, através de análises seriadas.

Face aos 274 pacientes intoxicados com diferentes idades e informações clínicas, decidiu-se dividi-los em 4 grupos etários, a fim de se



homogeneizar as possíveis respostas fisiológicas e metabólicas dentro de um grupo que possuísse características causais semelhantes.

Assim, verificou-se que o grupo de crianças menores de 5 anos, constituído até por crianças de meses, era o mais numeroso com 147 pacientes, onde a circunstância mais envolvida era o acidente.

Com relação às metemoglobinemias, apesar das medianas serem semelhantes nos 4 grupos, o grupo 1 apresentou um valor máximo que era bastante inferior ao valor máximo dos outros 3 grupos. Em relação ao grupo 2, a mediana era exatamente igual ao do G1, e menor do que as dos grupos 2 e 3. Nos grupo 3 e 4 as médias e medianas eram bastante semelhantes, pois os valores máximos e mínimos eram muito próximos e maiores (acima de 90% da Hb total). Na literatura não há nenhuma citação de uma metemoglobinemia tão alta. A metemoglobinemia mais severa registrada era de 46% (KUMAR et al., 1988). No presente estudo 154 pacientes tiveram a metemoglobinemia inicial acima de 30% e sessenta e cinco acima de 40%. Ao redor de 56% dos pacientes necessitaram de uma intervenção clínica mais agressiva sem a qual com certeza não sobreviveriam. Como revisto na literatura, os casos de intoxicação por dapsona na Índia são tão graves quanto os do Brasil, o que leva a supor que também fatores sócio- econômicos, relacionados com distúrbios nutricionais, poderão ser agravantes nessas intoxicações.

A análise evolutiva de metemoglobinemias, nas intoxicações graves, revela que o número de pacientes avaliados declinou de 273 para 1, em 15 dosagens sucessivas. Não se levando em conta o tratamento Instituído nesses pacientes, que foi muito variável de paciente a paciente, pode-se observar que a mediana global das 273 dosagens iniciais que era de 31,1% da Hb total, com percentis 25% e 75%, respectivamente, 24,0% e 39,4%, eram intoxicações graves de acordo com os critérios relatados em métodos. Da primeira para a segunda determinação (mediana=18,2%), o número de pacientes caiu quase a 50%, e as intoxicações tomaram-se moderadas, o que em parte pode ser atribuído ao uso de azul de metileno como antídoto. Essas medianas mantiveram-se ao redor de 20% da Hb total, até a sexta

avaliação, mas sempre compreendidas como intoxicações moderadas (entre 17,5% a 24%). Os níveis leves *de* gravidade só foram observados, consistentemente, a partir da nona determinação consecutiva da metemoglobinemia, que nem sempre corresponderam ao nono dia da internação.

A metemoglobinemia *é* o fenômeno clínico mais importante a ser controlado na intoxicação por dapsona. Portanto, o uso do oxímetro para sua medida pode estar incorreto após a administração de azul de metileno ao paciente intoxicado (KESSLER et al., 1986), pois o aparelho utiliza geralmente dois comprimentos de onda, para fazer a leitura da hemoglobina. Um deles (660 nm) aproxima a diferença máxima de absorção da luz da oxi-hemoglobina e da Hb reduzida e o outro (925 nm) serve de parâmetro para essas leituras e corresponde a um platô onde a absorção quase não muda com a variação do comprimento de onda mimetizando o ponto isobéstico, ou seja, onde os comprimentos *de* onda da oxiHb e da Hb reduzida ficam iguais. O azul de metileno tem um pico de absorção a 668 nm, e assim absorve a maioria da luz emitida a 660 nm. Quando um indivíduo *é* medicado com o azul de metileno, o oxímetro interpreta sua absorção como uma queda da saturação de oxigênio no sangue e, desta forma, obtendo-se um valor mais alto para a metemoglobina (RIEDER et al., 1989).

As médias e as medianas das concentrações plasmáticas de DDS foram semelhantes em todos os grupos, exceto no grupo 2 que foi significativamente menor. Esse grupo era constituído por crianças de 5 a 12 anos, cuja causa principal das intoxicações poderia ser acidental. Do mesmo modo que a metemoglobinemia, os valores mais elevados da concentração plasmática de dapsona foi verificado nos pacientes adultos. Nesses pacientes, a causa da intoxicação predominante foi a tentativa de suicídio, com a ingestão de elevadas quantidades de DDS.

O nível plasmático de dapsona, analisado de forma seqüencial, revela que o número inicial de 59 dosagens, após 2 dias, caiu para 25 (mais de 50%) e após cinco dias apenas 8 pacientes tiveram necessidade de repetir a

DDS plasmática. Esses números variaram paralelamente às concentrações, cujas medianas ao fim da primeira semana mostravam valores mínimos. Esse decaimento até a normalização, ou melhor até níveis sem gravidade, ocorreu diferentemente do decaimento da metemoglobinemia nos mesmos pacientes, independentemente do tratamento instituído, mostrando que a farmacocinética da dapsona ocorre independentemente do fenômeno da metemoglobinemia por ela desencadeado.

Na avaliação da metemoglobinemia, definido os valores de gravidade observou-se que 57% dos pacientes intoxicados eram graves, portanto necessitando de medicação e cuidados específicos; somando-se a estes os casos em que a gravidade da intoxicação era moderada, a porcentagem subiu para 90% de pacientes que necessitaram de alguma terapia específica.

A gravidade avaliada pelos valores de nível plasmático da DDS mostrou que pacientes com menos de 13 anos apresentavam intoxicações leves e moderadas, enquanto que adolescentes e adultos apresentavam intoxicações graves em 50% dos casos. A tentativa de suicídio, que condicionou ingestões maiores, foi a circunstância predominante nessas faixas etárias.

Ao se avaliar a gravidade da intoxicação pelos valores das metemoglobinemias e sua distribuição nos 4 grupos etários, verificou-se que as intoxicações moderadas e graves ocorreram no G1 (57%), portanto, em crianças. Fato este que pode ser explicado pela própria suscetibilidade de seus organismos às agressões químicas, por não estarem seus sistemas enzimáticos totalmente desenvolvidos, já que como visto a quantidade de comprimidos ingerida nesse grupo tem como mediana 4 comprimidos. No grupo de adolescentes e de adultos, a gravidade das intoxicações foi geralmente bem maior, tendo em vista a ingestão de maiores quantidades do medicamento (mediana=10 e 20 respectivamente) na tentativa de suicídio que é a principal causa da intoxicação nesses grupos.

Desta forma, relacionando-se a gravidade das intoxicações, através do nível plasmático, com o grupo etário verifica-se que a gravidade das

Intoxicações nos 4 grupos foi diferente. Entretanto, as intoxicações leves ocorreram numa proporção semelhante entre os G1 e G3 e entre o G2 e o G4 e as intoxicações foram, predominantemente, moderadas e graves para os grupos 3 e 4 (70 e 77%).

ZUIDEMA (1986) revendo regimes de administração única de dapsona (50 a 100 mg/dia), observou concentrações plasmáticas de DDS variando de 0,63 a 1,90 mg/L, enquanto que em estado de equilíbrio as concentrações de dapsona variaram de 3,13 a 3,26 mg/L, em pacientes recebendo 100 mg por dia. Por outro lado, doses maiores de 200 a 300 mg condicionaram níveis de 3,49 e 4,82 mg/L.

MOFFAT et al. (1986) mostrou que, 4 horas após a exposição, em 6 voluntários sadios que ingeriram 50 mg de dapsona, as concentrações plasmáticas de dapsona variaram de 1,02 a 1,44 mg/L nos acetiladores lentos e variaram de 1,03 a 1,48 mg/L nos acetiladores rápidos. Os efeitos tóxicos ocorreram quando as concentrações estavam acima de 10 mg/L.

MONCRIEFF (1994) relata que as concentrações plasmáticas médias de dapsona em hansenianos, em tratamento contínuo, é de 1 a 3,5 µg/mL, enquanto pacientes recebendo dose única de 100 mg apresentam concentrações de 1,1 a 2,3 µg/mL.

Tentou-se, no presente trabalho, correlacionar os níveis plasmáticos iniciais de DDS e de metemoglobinemias, e houve uma correlação pequena mas significativa. O mesmo ocorreu quando se efetuou as correlações entre as medidas sequenciais de metemoglobinemia e de dapsonemia. Quando se tentou correlacionar todas as medidas de metemoglobina, divididas em intervalos regulares, com os níveis séricos da dapsona constatou-se uma correlação significativa. O mesmo não aconteceu quando esses mesmos intervalos foram realizados só com as medidas iniciais de metemoglobinemia e de dapsonemia. Não houve correlação entre o tempo decorrido da intoxicação com as primeira medidas de metemoglobinemia ou de dapsonemia. Entretanto quando as correlações foram feitas entre o tempo decorrido com todas as medidas quer de metemoglobina ou de dapsona houve uma correlação negativa significativa para essas variáveis analisadas.

Da mesma forma, as análises seriadas de um mesmo caso em relação com o tempo decorrido, também, mostrou uma significativa correlação negativa, independente da dose ingerida.

A análise estatística realizada, segundo vários modelos propostos, teve como finalidade avaliar a importância de diversas variáveis, na evolução da intoxicação por DDS, por meio das dosagens de metemoglobinemia e de dapsonemia, quantidade de comprimidos ingeridos, hora decorrida da exposição, sexo e idade. Via de regra, nas intoxicações particularmente por dapsona, as informações são incompletas. Ademais, a grande maioria das instituições hospitalares não possui instalações e recursos que permitam determinar a metemoglobinemia e muito menos a dapsonemia.

A associação das cinco variáveis citadas feita através dos Modelos Lineares Generalizados para Dados Dependentes demonstra uma correlação significativa, somente, para a metemoglobinemia e hora decorrida após intoxicação, quando associadas à dapsonemia. Portanto pode-se sugerir que a dose propriamente não seria o fator preponderante e único no desencadeamento do processo da intoxicação por dapsona.

Por outro lado, o modelo matemático permite uma estimativa dos valores plasmáticos de dapsona, desde que se disponha dos valores de metemoglobinemia e da hora decorrida após a ingestão do fármaco. Da mesma forma, através de um nomograma é possível fazer a mesma estimativa embora falte, em alguns casos do presente trabalho, a precisão desejada, por prescindir de um rigor no controle das inúmeras variáveis ou seja, a estimativa é mais precisa para valores que mais se aproximam da média, e menos para os que dela se distanciam. Entre os fatores que, certamente, devem ter contribuído para a imprecisão, têm-se: a) a obtenção de dados retrospectivamente e relativos a período bastante grande; b) coleta de material sem uma padronização individual, envolvendo diferentes momentos da cinética do fármaco até a realização de análises; c) análises realizadas por diferentes técnicos e diferentes padronizações de curvas. Entretanto, é importante ressaltar que os dados mostram a

correlação direta da metemoglobinemia e indireta do tempo decorrido da intoxicação com a dapsonemia. Portanto, o presente modelo poderá ser aperfeiçoado, mediante controle mais rigoroso das variáveis .

LINAKIS et al. (1989), alertava para o perigo da ingestão de dapsona mesmo em doses pequenas. O pronto atendimento e a terapêutica adequada são de suma importância. A descontaminação eficiente pode ser feita utilizando carvão ativado e catártico, complementada com hidratação adequada (NEUVONEN et al.,1983). O uso de azul de metileno, como carreador de elétrons para a redução da metemoglobinemia em Hb, constitui outro meio importante para o completo e rápido restabelecimento do paciente intoxicado (DAWSON & WHYTE, 1989).O azul de metileno, em infusão contínua, com pausas, bem monitorada pela determinação de metemoglobinemias seriadas, reduz o estresse oxidativo (BERLIN et al., 1984/85). Outra medicação interessante é a cimetidina que, comprovadamente altera a biotransformação da dapsona, por inibição do sistema citocromo P-450 e, por conseguinte, impede a formação de seus metabólitos tóxicos hidroxilaminados (COLEMAN et al. 1992;; COLEMAN & BRECKENRIDGE, 1990a; COLEMAN & BRECKENRIDGE, 1990b; COLEMAN & JACOBUS, 1993). O controle laboratorial da metemoglobinemia é o indicador mais eficiente para o tratamento dos pacientes agudamente intoxicados, já que somente alguns indivíduos da população são deficientes em G-6-PD.

Embora não tenha sido o objeto do presente estudo, a hemólise é o segundo fator de preocupação nas intoxicações por sulfona e é decorrente de alta taxa de metemoglobina presente no sangue.

## 7 - CONCLUSÕES

- 1) A prevalência média anual da intoxicação aguda por dapsona foi significativamente maior no período de 1985 a 1989 do que no de 1990 a 1995.
- 2) As intoxicações agudas pela dapsona ocorreram principalmente em crianças menores de 13 anos de idade (67,6%).
- 3) Houve predominância do sexo feminino (60%) nos acidentes toxicológicos.
- 4) A cianose cutânea-mucosa foi o sintoma mais prevalente, presente em 65,7% dos pacientes e 100% em crianças menores de 5 anos.
- 5) Vômitos, taquicardia e dispnéia foram os sinais e sintomas predominantes nas crianças menores de 5 anos.
- 6) A intoxicação foi grave e moderada em 92,4% (70,1% pacientes do sexo feminino) de crianças menores de 5 anos, quando avaliadas pelo nível de metemoglobinemia.
- 7) A tentativa de suicídio ocorreu em adolescentes e adultos, sendo a incidência maior no sexo feminino (71%).
- 8) A concentração plasmática mediana de dapsona foi maior nos casos de tentativa de suicídio, comparada com as de outras causas.
- 9) Não houve diferença estatística entre as médias e medianas das metemoglobinemias dos diferentes grupos etários.
- 10) A concentração plasmática mediana de dapsona foi maior em adolescentes e adultos comparada com a de crianças.
- 11) Não houve correlação estatística entre as metemoglobinemias e dapsonemias iniciais e as horas decorridas após a intoxicação. No entanto, a correlação foi significativa entre as metemoglobinemias evolutivas e as horas decorridas após a intoxicação. Do mesmo modo, houve correlação entre as concentrações plasmáticas de DDS evolutivas e as horas decorridas das intoxicações.

- 12) Houve correlações significativas entre as metemoglobinemias e as correspondentes concentrações plasmáticas de DDS iniciais e seriadas, até as quintas dosagens evolutivas.
- 13) Houve correlações significativas entre as quantidades de comprimidos ingeridas e as duas dosagens iniciais sucessivas de metemoglobinemias.
- 14) As regressões lineares entre as dapsonemias de um mesmo paciente e as horas decorridas da intoxicação, com mais de três dosagens sucessivas, apresentaram altos coeficientes negativos de correlação, independentemente da dose ingerida.
- 15) A análise estatística longitudinal, para se avaliar a influência de fatores de risco (quantidade de comprimidos ingeridos, horas decorridas da intoxicação, metemoglobinemias, idade e sexo) como variáveis independentes e a gravidade da intoxicação representada pelas dapsonemias como variável dependente, mostrou que apenas as horas decorridas após a intoxicação e as metemoglobinemias foram os fatores de risco estatisticamente significativos.
- 16) A intoxicação por DDS poderá ser grave, em relação à metemoglobinemia, sempre que a ingestão de comprimidos estiver ao redor ou acima de 7,5 unidades, e em relação à dapsonemia quando estiver ao redor ou acima de 20 comprimidos.
- 17) A metemoglobinemia é o indicador mais eficiente nas intoxicações agudas por dapsona.



## 8- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENZ Jr., E.J. Classificação e fisiopatologia básica das hemoglobinopatias In: WYNGAARDEN, 3.B., SMITH Jr., L.H., BENNETT, J.C. Cecil tratado de medicina interne. 19. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. v.1, p. 896-901.

BERLIN, G., BRODIN, B., HILDEN, 3.0., MARTESSON, J. Acute dapsone Intoxication: a case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis and plasma exchange. Clin. Toxicol., New York, v. 22, n. p. 537-548, 1984/85.

BOWMAN, W.C., RAND, MJ. Textbook of pharmacology. Oxford: Blackwell, 1980. cap.21, p.21.43-21.52.

BRADSHAW, T.P., MCMILLAN, D.C., CROUCH, JOLLOW, D.J. Formation of free radicals and proteins mixed disulfides in rat red cells exposed to dapsone hydroxilamine. Free Radical Biol. Med., New York, v.22, n. 7, p. 1183-1193, 1997.

CARBONI, E.A., SIGAL, S., MUSSI, 3. Intoxicacion accidental por sulfona madre em niño de dos anos. Leprologia, Buenos Aires, v.10, n.2, p. 97- 99, 1965.

CAREY, V. Data objects for matrix computations: an overview. 21th Proc. of computer sci. and stat., 21th Annual symp. on the Interface. p.157-161, 1989.

CHAWLA, R., GURNANI, A., BHATTACHARYA, A. Acute dapsone poisoning. Anaesth. Intensive Care, Sydney, v. 21, n. 3, p. 349-351, 1993.

- COLEMAN, M.D., BRECKENRIDGE, A.M. Inhibition of dapsone-induced methaemoglobinaemia in the rat. *Biochem. Pharmacol., Oxford*, v. 39 n.4: p.802-805, 1990a.
- COLEMAN, M.D., BRECKENRIDGE, A.M. Sex-dependent sensitivity to dapsone-induced methaemoglobinaemia in the rat. *Biochem. Pharmacol., Oxford*, v. 39, n. 4, p.805-809, 1990b.
- COLEMAN, M.D., JACOBUS, D.P. Reduction of dapsone hydroxylamine to dapsone during methaemoglobin formation in human erythrocytes in vitro. *Biochem. Pharmacol., Oxford*, v. 45, p.1027-1033, 1993.
- COLEMAN, M.D., RHODES, L.E., SCOTT, A.K., VERBOV, J.L., FRIEDMANN, P.S., BRECKENRIDGE, A.M., PARK, B.3. The use of cimetidine to reduce dapsone -dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. *Br. J. Clin. Pharmacol., London*, v. 34, p.244-249, 1992.
- COLEMAN, R.M., TINGLE, M.D., PARK, B.K. Inhibition of dapsone-induced methaemoglobinaemia by cimetidine in the rat during chronic dapsone administration. *J. Pharm. Pharmacol., London*, v. 43, p. 186-190, 1991.
- COOKE, T.J.L. Dapsone poisoning. *Med. J. Aust., Glebe*, v.1, p. 1158-1159, 1970.
- DAVIES, R. Fatal poisoning with Udolac. *Lancet, London*, v.1, p.905-906, 1950.
- DAWSON, A.H., WHYTE, I.M. Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exper., Auckland*, v. 4, n. 5, p. 387-392, 1989.

- DEY, S.K.; MAITRA, A.K. Accidental poisoning with dapsone. *Indian J. Dermatol., Bombay*, v.34, n. 4, p. 85-86, 1989.
- DIMETRIOU, J.A., DREWES, P., GIN, J.B. Enzymes. In: HENRY, R.J., CANNON, D.C., WINKELMAN, I.W. *Clinical chemistry principles and techniques*. Hagerstown: Harper & Row, 1974. cap. 21, p.844-857.
- DOUGADOS, M., BARRET, P., MENKES, C.11 AMOR, B. Value of dapsone in the treatment of rhizomelic pseudopolyarthritidis and Horton's disease. *Ann. Med. Intern., Paris*, v. 138, n.8, p. 595-598, 1987.
- DROGAS para regimes multimedamentosos. In: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE Quimioterapia da lepra para programas de controle. Washington: OPAS; OMS, 1984. p.14-17 [Publicação Científica, n. 465].
- ELONEN, E., NEUVONEN, P.1, HALMEKOSKI, J., MATTILA, M.3. Acute dapsone intoxication: A case with prolonged symptoms. *Clin. Toxicol., New York*, v.14, n.1, p. 79-85, 1979.
- ENDRE, CHARLESWORTH, IA., MACDONALD, G.L., WOODBRIDGE, L. Successful treatment of acute dapsone intoxication. Using charcoal hemoperfusion. *Aust. N.Z. J. Med., Sydney*, v. 13, n. 5, p. 509-512, 1983.
- EPIINFO 6<sup>R</sup> Ver 6.04 may,1996: a word processing, database and statistics program for epidemiology on micro-computers. Centers for Disease Control, Atlanta. and World Health Organization. Geneva. [disquete].
- ERSTAD, B.L. Dapsone-induced methemoglobinemia and hemolytic anemia. *Clin. Pharm., Bethesda*, v.11, p. 800-805, 1992.

- EVELYN, K.A., MALLOY, H.T. Microdetermination of oxyhemoglobin, methemoglobin and sulfhemoglobin in a simple sample of blood. *J. Biol. Chem.*, v. 126, p.655-652, 1938.
- GAIL, M.D., ARNS, P.A., RICHARDS, W.O., PORTER, RYDER, D., FLEMING, C.M., WILKINSON, G.R., BRANCH, R.A.. The disposition of dapsone in cirrhosis. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, v. 511 n 6, p.689-700, 1992.
- GOLDFRANK, L.R., PRICE, D., KIRSTEIN, R.H. Nitroglycerin (Methemoglobinemia). In: GOLDFRANK, L.R., FLOMENBAUM, N.E, LEWIN, N.A., WEISMAN, R.S., HOWLAND, M.A., KULBERG, A.G. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 3. ed. Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 1990. p. 319-323.
- GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, S. M. *Principles of drug action. The basis of pharmacology*. California: Harper International, 1984. Cap. 6, p.441-443.
- GOLUBOFF, N., WHEATON, R. Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. *J. Pediatr.*, St. Louis, v.58, 86-89, 1961.
- GROSSMAN, D. C., RIVARA, F.P. Injury control in childhood. *Pediatr. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 39, n. 3, p. 471- 485, 1992.
- GUZZO C.A., LAZARUS G.S., WERTH V. P. Dermatological pharmacology. In: HARDMAN, 3.G., GILMAN, G.A., LIMBARD, L.E., eds. *GOODMAN and Gilman's the pharmalogical basis of therapeutics*. 9. 'ed. New York: McGraw Hill, 1996. cap.64, p.1603-1604.

- HANSEN, D.G., CHALLONER, K.R., SMITH, D.E. Dapsone intoxication: two case reports. *J. Emergency Med.*, New York, v. 12, n. 3, p. 347-351, 1994.
- HANSENÍASE: Controle da, Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. DNDS/NUTES, 1989.
- JACOB, S.H. Hemolysis due to intracorpuseular abnormalities. In: WYNGAARDEN, J. B.; SMITH Jr., L. H., eds. *Cecil textbook of medicine*. 17. ed. Philadelphia, Saunders: 1985. cap.13, p. 902-907.
- JAFFÉ, E.R. Review emphasising enzyme deficiency. *Clin.Haematol.*, London, v. 10, 99-109, 1981.
- JAMROZIK, K. Dapsone syndrome occurring in two brothers. *Lepr. Rev.*, London, v. 57, p.57-62,1986.
- KAPLAN, E. M. Hemolytic disorders: introduction. In: WYNGAARDEN, SMITH Jr., L.H.R.. W. B. *Cecil textbook of medicine*. 17. ed. Philadelphia: Saunders, 1985. cap. 13, p. 900-932.
- KENNER, DJ., HOLT, A.R., CHESTER, G.H. Permanent retinal damage following massive dapsone overdose. *Br. J. Ophthalmol.*, London, v. 64, p. 741- 744, 1980.
- KESSLER, MR., EIDE, T., HUMAYUN, B., POPPERS, P.). Spurious pulse oximeter desaturation with methylene blue injection. *Anesthesiology*, Philadelphia, V. 65, n. 4, p 435-436, 1986.
- KRUSKAL, W.H., WALLIS, W.A. Use of ranks in one criterion variance analysis *J. Am.Statist. Assoc.*, v.47, p.74-86, 1952. Apud: SIEGEL, S.

Estadística non paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. Mexico: Trillas, 1975, p.216-224.

KUMAR, A., ANTONY, Ti., KUREIN, K.M., TANEJA L.N., MOHAN, M., ANAND, N.K. Exchange transfusion for dapsone poisoning. Indian Pediatr., New Delhi, v.28, p.798-800, 1988.

LAMBERT, M., SONNET, J., MATHIEU, P., HASSAUN, A. Delayed sulfhemoglobinemia after acute dapsone intoxication. J. Toxicol. Clin. Toxicol., New York, v. 19, n. 1, p. 45-50, 1982.

LIANG, K., ZEGER, S.L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika, London, v.73, p. 13-22, 1986.

LINAKIS, J.G., SHANNON, M., WOOLF, A., SAX, C. Recurrent methemoglobinemia after acute dapsone intoxication in a child. J. Emergency Med., New York, v. 7, p. 477-480, 1989.

MANDELL, G.L., PETRI, W.A. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, Mycobacterium avium, complex disease, and leprosy. In: HARDMAN, J.G., GILMAN, G.A., LIMBARD, L.E. Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 9. ed. New York: McGraw Hill, 1996. cap.48, p.1155-1171.

MARTINDALE, W.H. The extra pharmacopoeia. 28 ed. London: Pharmaceutical Press, 1982. p. 1489-1492.

MAYER, K., LEY, A.B. Hemolysis of red cells due to sulfone. Ann. Intern. Med., Philadelphia, v.72, p. 711-714, 1970.

- MAYO, W., LEIGHTON, K., ROBERTSON, B., RUEDY, J. Intraoperative Cyanosis: a case of dapsone-induced methaemoglobinaemia. *Can. J. Anaesth.*, Toronto, V. 34, n. 1, p. 79-82, 1987.
- MEUNIER, J. *Toxicologie d'urgence*. Paris: L'expansion Scientiflque Française, 1972: p. 175-6.
- MILLS, J., LEOUNG, G., MEDINA, I., HOPERWELL, P.C., HUGHES, W.T., WOFISY, C. Dapsone treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob. Agents Chemother.*,v. 32, n.7, p.1057-1060, 1988.
- MODDERMANN, E.S.M., MERKUS, F.W.H.M., ZUIDEMA, J., HILKERS, H.W., WARNDORFF, T. Sex differences in the absorption of dapsone after intramuscular injection. *Internat. J. Lepr.*, Lawrence, v.51, p.359-365, 1983.
- MOFFAT, A.C., JACKSON, J.V., MOSS, M.S., WIDDOP, B. *Clarke's Isolation and identification of drugs: in pharmaceuticals, body fluids, and post mortem material*. 2. ed. London: Pharmaceutical Press, 1986: p.509.
- MONCRIEFF, J. Determination of dapsone in serum and saliva using reversed- phase high performance liquid chromatography with ultraviolet or eletrochemical detection. *3. Chromathogr. B*, Amsterdam, v.654, n. 1, p. 103-110, 1994.
- MURTHY, K., BABU, R.K.K. Toxic psychosis after accidental ingestion of dapsone - review and case report. *Lepr. India*, New Delhi, v. 52, n. 3, p. 443-445, 1980.
- NAYAK, U.S., GANDHI, DJ., SHAH, A.R. Acute dapsone poisoning. *Indian Pediatr.*, New Delhi, v.26, p. 730-731, 1989.

NEUVONEN, P.J., ELONEN, E., MATTILA, M.J. Oral activated charcoal and dapsone elimination. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, v. 27, n. 6, p. 823-827, 1980.

NEUVONEN, P.J., ELONEN, E., HAAPANEN, E.). Acute dapsone intoxication: clinical findings and effect of oral charcoal and oral haemodialysis on dapsone elimination. *Acta Med. Scand.*, Stockholm, v. 214, n. 3, p. 215- 220, 1983.

NOGUEIRA, W. Comunicação pessoal, 1996.

ORZECZ, T.S. NASH, N.G., DALAY, R.D. D, Dapsone. *Anal. Profiles Drug Subst.*, New York, v.5, p. 87-114, 1976.

PAIVA, L.M. de. *Depressão e suicídio: psicanálise, psicossomática e tanatismo*. Rio de Janeiro: Imago, 1982. v. 2.

PANNIKAR, V.K., VALAMARTHI, VIJAYUKUMARAN, P. On suicide with dapsone. *Indian J. Lepr.*, New Delhi, v. 61, p. 306, 1989.

PIETERS F.A.J.M., VINCKEN, B.J., ZUIDEMA, J. Dapsone and monoacetyldapsone determined in serum and saliva by a sensitive high-performance liquid chromatographic method with a single extraction step..*J Chromatogr.*, Amsterdam, v. 422, p. 322-327, 1987.

PIRAYAVARAPRN, C., PEERAPAKORN, S. The measurement of the epidemiological impact of multidrug therapy. *Lepr. Rev*, London, v. 63, p. 84-92, 1992.

POULSEN, A., HULTBERG, B., THOMSEN, K., WANTZIN, G.L. Regression of Kaposi's sarcoma in AIDS after treatment with dapsone. *Lancet*, London, V. 1, p. 560, 1984.



- QUEIROZ, R.H.C.. Avaliação das alterações bioquímicas e hematológicas em pacientes hansenianos na terapia com dapsona. São Paulo, 1995. [Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP).
- RAJAGOPALAN, R.S., RAO, R.J. Acute dapsona poisoning. J. Indian Med. Assoc., Calcutta, v. 49 n.9, p. 339-340, 1967.
- RAVEL, R. Clinical laboratory medicine clinical application of laboratory data. 4.ed. Chicago: Year Book Medical , 1984. p.39-46.
- REIGART, IR., TRAMMEL, H.L., LYNDSEY, J.M. Repetitive doses of activated charcoal in dapsone poisoning in a child. J. Toxicol. Clin. Toxicol., New York, v. 19, n 10, p. 1061-1066, 1982/83.
- REITER, W.M., CIMOCH, P.J. Dapsone-induced methemoglobinemia in a patient with P. Carinii pneumonia and aids. N. Engl. J. Med., Boston, v. 317, n. 27, p. 1740-1741, 1987.
- RICHARDUS, J. H., SMITH, T.C. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions to dapsone after introduction of multydrug therapy. Lepr. Rev., London, v.60, p. 267-273, 1989.
- RIEDER, F.R. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia. In: WYNGAARDEN, J.B., SMITH Jr., L.H., Cecil textbook of medicine. 17. ed. Philadelphia: Saunders, 1985. p.934-935.
- RIEDER, H.U., FREI, 3., ZBINDEN A.M., THOMSON, D.A.. Pulse oximetry in methaemoglobinaemia F. Anaesthesia, London, v. 44, p. 326-327, 1989.
- ROSEN, P.J., JOHNSON, C., MCGEHEE, W.G., BEUTLER, E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with

glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.75, p.83-86, 1971.

RONALD, F.R. Methemoglobinemia and sulphhemoglobinemia. In: WYNGAARDEN, J.B., SMITH Jr., L.H., eds. *Cecil textbook of medicine*. 17. ed. Philadelphia: Saunders, 1985. P. 934-935.

SAHOO, TRIPATHY, N., DEBI, B.P. Acute fatal DDS poisoning. *Lepr. India*, New Delhi, v. 51, n. 2, p. 244-248, 1979.

SANDERS, S.W., ZONNE, FOLTZ, R.L., TOLMAN, K.G., ROLLINS, D.E. Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk. *Ann. Intern. Med.*, Philadelphia, v.96, p. 465-466, 1982.

SCHVARTSMAN, S.; MARCONDES, E. Intoxicação acidental por sulfonas em Pediatria. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.*, São Paulo, v. 18, p. 345-350, 1963.

SHEELA, A.; THACHIL, R.T.; SHRIDAR, C.B.. Dapsone poisoning. *Trop. Med. Hyg. London*, v. 96, p. 274-276, 1993.

SIEGEL, S. *Estadística non paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. 2ª ed, Mexico D.F.: Trillas, 1975, 346 p.

SINGHAL, S.K. Suicide with dapsone. *Indian J. Lepr.*, New Delhi, v. 60, n. 1, p. 87-89, 1988.

SMITH, R.P. Toxic responses of the blood. In: KLAASSEN; AMDUR, DOULL, J., eds. *Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 1996. cap.11, p. 335-350.

- SMITH, R.P., OLSON, M.V. Drug induced methemoglobinemia. *Semin. Hematol.*, New York, v. 10, p.253-268, 1973.
- SPEARMAN, C. *Am. J. Psychiatry*, Washington: v. 15, p.88, 1904. Apud: SIEGEL, S. *Estadística non paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. 2. ed., Mexico D.F.: Trillas, 1975, p.233-245.
- TAWADA, J.C., MIDIO, A.F. Determinação de dapsona total em plasma e urina. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v. 25, n.2, p. 177-178, 1989.
- UNGERLEIDER, J.T., LUNDBERG, G.D., SUNSHINE, I., WALBERG, C.B. The drug abuse warning network (DAWN) program. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, v. 37, p.106-109, 1980.
- VAGE, C., SAAB, N., WOSTER, P.M.; SVENSSON, C.K. Dapsose-induced hematologic toxicity: comparison of the methemoglobin-forming ability off hydroxilamine metabolites of dapsona in rat and human blood. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, New York, v. 129, p.309-316, 1994.
- WALD, A. *Statistical decision functions*. New York. 1950. Apud: SIEGEL, S. *Estadística non paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta*. 2. ed, Mexico D.F.: Trillas, 1975, p.38.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (W.H.O.). Progress towards the elimination of leprosy as a public health problem. *Wkly Epidemiol. Rec.*, Geneva, v. 68, n. 25, p. 181-51 1993.
- ZANINI, A. C., OGA, S. *Guia de medicamentos 1997/98*. São Paulo: Ipex, 1997. p.1179.

ZUIDEMA, J., GINNEKEN, C.A.M. Clearance concept in salivary drug excretion. *Pharm. Acta. Helv.*, Zurich, v.58, n.3, p. 88-93, 1983.

ZUIDEMA, J., MODDERMAN, H., MERKUS, F.W.H.M. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, V. 11, p. 299-315, 1986.

De acordo com a Norma NBR 6023/89 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE INDEX (CASSI) 1994.

**ANEXO 1**  
**Modelo do protocolo de coleta de dados**  
**Resumo do protocolo preenchido dos pacientes**

Intoxicacao por Dapsona

Numreg \_\_\_\_\_  
 Nome \_\_\_\_\_  
 Idade \_\_\_\_\_  
 Local \_\_\_\_\_  
 sexo \_\_\_\_\_

Dataintox \_\_\_\_\_  
 horaintox \_\_\_\_\_

Meta1	_____	hora1	_____	datmet1	_____
Meta2	_____	hora2	_____	datmet2	_____
Meta3	_____	hora3	_____	datmet3	_____
Meta4	_____	hora4	_____	datmet4	_____
Meta5	_____	hora5	_____	datmet5	_____
Meta6	_____	hora6	_____	datmet6	_____
Meta7	_____	hora7	_____	datmet7	_____
Meta8	_____	hora8	_____	datmet8	_____
Meta9	_____	hora9	_____	datmet9	_____
Meta10	_____	hora10	_____	datmet10	_____
Meta11	_____	hora11	_____	datmet11	_____
Meta12	_____	hora12	_____	datmet12	_____
Meta13	_____	hora13	_____	datmet13	_____
Meta14	_____	hora14	_____	datmet14	_____
Meta15	_____	hora15	_____	datmet15	<mm/dd/yy)

dds1	_____	hdd1	_____	datdds1	_____
dds2	_____	hdd2	_____	datdds2	_____
dds3	_____	hdd3	_____	datdds3	_____
dds4	_____	hdd4	_____	datdds4	_____
dds5	_____	hdd5	_____	datdds5	_____
dds6	_____	hdd6	_____	datdds6	_____
dds7	_____	hdd7	_____	datdds7	_____
dds8	_____	hdd8	_____	datdds8	_____
dds9	_____	hdd9	_____	datdds9	_____
dds10	_____	hdd10	_____	datdds10	_____
dds11	_____	hdd11	_____	datdds11	_____
dds12	_____	hdd12	_____	datdds12	_____
dds13	_____	hdd13	_____	datdds13	_____
dds14	_____	hdd14	_____	datdds14	_____
dds15	_____	hdd15	_____	datdds15	_____

G6pdhq1 \_      g6pdhq \_\_\_\_\_  
 circumst \_      Viadm \_      quantcom \_\_\_\_\_  
 cianose \_      dispnea \_  
 vomito \_      carbativ \_  
 confment \_      azulmet \_  
 taquicar \_      catatart \_

### RESUMO DO PROTOCOLO DE DADOS

Nº	IDADE	LOCAL	SEXO	DATAINTO	HORAINTOX	META1	HORA1	DATMET1	META	HORA2	DATMET2
1	10,00	2	1	17/01/95		11,90	17,00	23/01/95	0,10	14,40	24/01/95
2	17,00	2	2	12/03/95	20,00	44,80	11,10	13/03/95	25,80	10,20	14/03/95
3	0,92	2	2			25,00	19,55	20/03/95	19,50	20,40	22/03/95
4		2	2	03/04/95		38,50	19,40	04/04/95	22,00	10,30	06/04/95
5	34,00	2	2			24,70	19,00	29/04/95			
6	3,00	1	1	04/05/95	17,00	40,00	0,30	05/05/95	21,18	6,30	05/05/95
7	19,00	2	1	12/06/95		31,00	15,25	12/06/95			
8	16,00	2	1			8,70	21,45	22/06/95			
9	15,00	2	2			34,50	16,00	23/06/95			
10	2,09	2	2	27/06/95	16,00	29,40	1,30	28/06/95	18,00	14,00	28/06/95
11	2,00	2	1	27/06/95	16,00	25,00	17,10	28/06/95	9,10	14,20	29/06/95
12	2,00	2	1	30/08/95		26,70	3,25	31/08/95			
13	28,00	2	2	08/09/95	12,00	32,51	13,40	09/09/95	17,10	9,00	10/09/95
14	19,00	2	2	03/10/95	8,00	8,10	23,10	04/10/95			
15	15,00	2	2	04/10/95		3,48	19,40	05/10/95	33,50	16,20	06/10/95
16	14,00	2	2			39,40	22,00	08/10/95			
17	18,00	2	2	12/10/95		33,80	3,00	13/10/95	20,90	17,55	14/10/95
18	3,00	2	1	24/01/95		40,20	12,30	25/01/95	22,00	22,25	25/01/95
19	18,00	2	2	25/01/94	18,00	43,61	11,00	26/01/94	5,70	23,30	26/01/94
20	14,00	2	2	31/01/94	22,00	44,20	19,30	01/02/94			
21	2,00	2	2	20/02/94	22,00	34,20	17,00	21/02/94	14,80	2,30	22/02/94
22	3,00	2	1			44,70	21,00	15/04/94	28,90	11,00	16/04/94
23	4,00	2	1			26,10	21,00	01/05/94			
24	14,00	2	2	05/05/94	20,00	23,70	12,00	06/05/94	5,50	23,00	07/05/94
25	18,00	1	2	09/05/94	20,00	40,70	18,00	10/05/94	31,70	11,00	11/05/94
26	6,00	2	1	14/05/94	14,00	33,10	0,00	14/05/94	20,40	15,40	15/05/94
27	11,00	2	2			20,40	12,30	26/05/94	12,30	18,00	26/05/94
28	4,00	2	1	07/07/94	16,00	36,00	21,45	07/07/94	29,10	17,00	08/07/94
29	4,00	2	2	09/07/94		23,90	21,00	10/07/94			
30	16,00	2	2	15/07/94	19,00	40,30	5,00	16/07/94			
31	20,00	2	2			24,00	2,00	09/08/94	7,90	20,30	09/08/94
32	4,08	2	1			36,80	23,00	19/08/94	5,35	12,30	20/08/94
33	1,92	2	2	22/08/94		29,50	0,25	23/08/94	20,00	11,50	23/08/94
34	15,00	2	2	23/08/94	23,00	8,10	20,35	24/08/94			
35	25,00	2	1	16/09/94		42,00	19,30	17/09/94	19,60	13,45	19/09/94
36	7,00	2	2	10/01/93	13,00	8,60	17,30	11/01/93	2,75	17,00	12/01/93
37	10,00	2	2	28/01/93	19,30	41,10	5,30	29/01/93	27,60	11,00	29/01/93
38	3,00	2	2	02/02/93	9,00	45,60	16,00	03/02/93	30,70	24,00	03/02/93
39	24,00	2	1	29/01/93		27,30	20,40	05/02/93	14,00	16,30	07/02/93
40	1,00	2	1			24,30	20,00	13/03/93	6,50	8,00	14/03/93
41	35,00	2	1	13/03/93		50,49	16,30	13/03/93	21,30	1,25	14/03/93
42	10,00	2	2			27,40	14,30	30/05/93	1,90	22,00	30/05/93
43	2,06	2	1	30/06/93	10,30	31,00	14,30	30/06/93	11,40	10,00	01/07/93
44	18,00	2	2	29/07/93	14,00	46,20	20,00	29/07/93	42,30	12,10	30/07/93
45	29,00		2	13/08/93	23,30	20,00	12,00	14/08/93	17,80	21,30	14/08/93
46	16,00	2	2	22/08/93	19,00	27,70	20,00	23/08/93			

Nº	IDADE	LOCAL	SEXO	DATAINTO	HORAINTOX	META1	HORA1	DATMET1	META	HORA2	DATMET2
47	7,00	2	2			16,00	12,30	01/09/93	17,50	19,15	02/09/93
48	14,00	2	2	28/09/93	20,00	41,30	2,30	29/09/93	8,40	16,00	29/09/93
49	3,00	1	2	05/10/93	11,00	35,00	16,20	05/10/93	15,50	20,30	05/10/93
50	6,00	2	2	07/12/93		37,90	2,15	08/12/93	12,60	10,30	08/12/93
51	7,00	2	2	08/12/93		53,80	12,00	08/12/93	6,60	22,00	08/12/93
52	15,00	1	1	14/12/93		19,50	20,00	14/12/93			
53	3,00	2	2			35,70	1,55	28/12/93	20,60	19,00	28/12/93
54	23,00	2	1	25/10/93	2,00	50,00	19,55	25/10/93			
55	34,00	2	2	11/01/92	8,30	33,90	15,45	11/01/92	10,70	0,30	12/01/92
56	3,00	2	1	21/01/92	15,00	23,00	15,00	22/01/93	13,60	15,00	23/01/93
57	30,00	2	2	04/02/92	15,00	56,00	1,00	05/02/92	22,10	11,00	05/02/92
58	18,00	2	1	16/03/92	24,00	48,70	6,00	16/03/92	24,50	18,15	16/03/92
59	2,00	2	1	16/03/92	0,30	40,70	2,55	21/03/92	24,30	6,00	22/03/92
60	16,00	2	2	11/04/92	8,00	37,00	15,00	12/04/92	33,90	11,00	13/04/92
61	16,00	2	2			28,40	22,00	22/04/92	32,80	10,00	23/04/92
62	3,00	2	1	27/05/92	99,99	30,50	17,00	28/05/92			
63	4,00	2	1	16/06/92	22,00	31,00	14,50	17/06/92	22,80	13,30	18/06/92
64	3,00	2	1	30/07/92	4,00	32,10	11,00	30/07/92	6,90	0,20	31/07/92
65	4,00	1	2	05/08/92	21,00	35,60	1,40	06/08/92	25,10	12,00	06/08/92
66	8,00	2	1	05/08/92	99,99	33,33	6,20	06/08/92	28,00	15,40	06/08/92
67	35,00	1	1			48,00	10,00	13/08/92	6,60	16,00	13/08/92
68	18,00	2	2	21/09/92	12,00	48,00	20,30	21/09/92	8,60	20,30	22/09/92
69	19,00	2	2	26/09/92	14,00	20,70	17,30	29/09/92			
70	18,00	2	2	16/10/92	4,00	41,30	18,15	16/10/92	12,30	8,00	17/10/92
71	14,00	2	2	07/11/92	4,00	29,60	13,40	07/11/92	15,00	12,30	08/11/92
72	45,00	2	2			9,20	21,00	01/11/92			
73	3,00	2	2	15/11/92	20,00	23,88	1,00	16/11/92			
74	17,00	2	2	30/11/92	10,00	16,00	21,00	30/11/92	25,00	18,00	01/12/92
75	16,00	1	2			46,80	13,00	14/12/92	10,00	18,00	14/12/92
76	3,00	2	1	09/01/91		36,00	16,00	10/01/91	23,00	23,00	10/01/91
77	3,06	2	1	11/01/91	11,00	43,00	16,00	11/01/91	19,50	13,00	13/01/91
78	3,00	2	1			14,00	15,30	27/01/91			
79	3,09	2	2			31,20	20,30	08/02/91	21,51	12,30	09/02/91
80	31,00	2	2			31,00	19,30	18/12/91			
81	2,00	2	1			32,00	23,30	22/02/91			
82	27,00	2	2	24/02/91		36,00	22,30	25/02/91			
83	18,00	2	2	19/03/91		18,00	17,00	20/03/91			
84	1,00	2	1	18/04/91		21,00	8,30	20/04/91	26,00	10,00	21/04/91
85	3,00		1	28/05/91		24,30	13,00	28/05/91			
86	35,00	1	2	05/06/91	23,00	56,00	7,45	06/06/91	28,00	16,00	06/06/91
87	19,00	2	1			28,00	19,00	25/06/91	15,70	11,00	26/06/91
88	5,00	2	2	10/09/91	20,00	9,00	17,15	11/09/91	13,00	18,00	11/09/91
89	11,00	2	1			28,00	10,00	25/09/91			
90	17,00	2	1	28/09/91							
91	27,00	2	2	01/10/91	6,00	29,00	21,30	02/10/91			
92	2,05	2	2	13/10/91	21,00	28,50	14,30	14/10/91	16,40	14,30	15/10/91
93	2,07	2	2	13/10/91	21,00	24,00	14,30	14/10/91	16,10	24,30	15/10/91
94	2,00	2	2	16/10/91	12,00	41,00	21,45	18/10/91	19,20	1,15	19/10/91
95	1,09	1	2	04/12/91		39,40	16,15	04/12/91	17,10	18,00	04/12/91



Nº	IDADE	LOCAL	SEXO	DATAINTO	HORAINTOX	META1	HORA1	DATMET1	META	HORA2	DATMET2
96	3,00	2	1	09/01/90	6,00	44,80	2,30	10/01/90	7,50	6,00	10/01/90
97	18,00	2	2	17/01/90	11,00	4,10	19,30	17/01/90			
98	1,00	2	1	19/02/90	12,00	30,90	18,00	19/02/90	11,60	18,00	20/02/90
99	3,00	2	1			35,00	16,45	22/02/90	14,00	14,30	23/02/90
100	35,00	2	2			29,20	17,00	25/02/90	20,30	10,00	26/02/90
101	8,00	2	2			48,00	15,00	01/03/90	44,00	14,30	02/03/90
102	15,00	1	2	31/12/90	22,00	21,00	19,30	01/01/90	28,00	7,45	02/01/90
103	20,00	2	2	07/03/90	23,00	39,90	15,00	08/03/90			
104	2,00	2	1			40,80	16,40	15/03/90			
105	0,08	1	2			43,10	19,15	11/04/90	3,00	11,30	12/04/90
106	3,00	1	2	05/06/90	12,45	54,10	18,55	05/06/90	17,00	10,00	06/06/90
107	27,00	2	2	18/08/90	18,00	35,30	14,30	19/08/90			
108	1,10	2	2	22/08/90	1,00	18,50	13,00	22/08/90			
109	3,00	2	1			5,10	99,99	29/08/90			
110		2	1			27,00		07/04/90			
111	23,00	2	1	05/10/90	22,45	49,00	16,50	06/10/90	29,00	16,10	07/10/90
112	25,00	2	1			34,90	16,00	10/12/90	7,20	16,00	11/12/90
113	34,00	2	1	11/12/90	15,00	56,00	18,00	11/12/90	7,40	23,00	11/12/90
114	15,00	2	2	30/03/89	6,00	39,20	22,00	30/03/89			
115	12,00	2	2	03/04/89	11,00	39,00	23,15	03/04/89	34,40	10,30	04/04/89
116	3,00	2	2	09/01/89	20,50	36,00	0,30	10/01/89			
117	9,00	2	1			33,00	16,40	13/01/89	23,50	14,30	14/01/89
118	3,00	1	2	19/01/89	13,00	47,00	17,30	19/01/89	28,00	23,30	19/01/89
119	4,00	1	1	19/01/89	14,00	32,00	21,40	19/01/89	17,10	11,40	20/01/89
120	4,00	1	2	19/01/89	13,30	52,00	17,30	19/01/89	35,00	0,00	19/01/89
121	18,00	1	2	27/01/89	14,00	20,90	13,45	28/01/89			
122	2,00	1	2	20/02/89	14,00	44,00	18,30	21/02/89	14,70	21,30	21/02/89
123	2,00	2	2			34,00	15,00	25/02/89	16,00	21,45	25/02/89
124	1,00	2	2	09/03/89		31,50	17,00	11/03/89	18,00		12/03/89
125	3,00	1	2	15/03/89	14,00	49,60	19,30	15/03/89	30,90	0,15	16/03/89
126	5,00	1	1	15/03/89	14,00	27,00	0,45	16/03/89	16,00	9,00	16/03/89
127	24,00	1	2	19/03/89	16,00	31,00	16,30	01/03/21	5,00	19,40	21/03/89
128	3,00	2	2	13/04/89	14,00	23,80	22,20	13/04/89	20,63	10,30	14/04/89
129	43,00	1	2	01/05/89	13,45	24,00	23,45	01/05/89	22,50	17,30	02/05/89
130	2,07	2	2	08/05/89		21,00	23,55	10/05/89			
131	25,00		2	28/05/89	19,00	27,00	23,00	28/05/89			
132	2,00	1	2	15/05/89	18,00	27,66	11,30	16/05/89	16,70	23,30	17/05/89
133	25,00	2	1	28/05/89	19,00	27,00	23,00	28/05/89			
134	3,00	2	2			25,00	8,30	10/08/89			
135	4,00	2	1			48,00	1,40	01/09/89	21,00	7,00	01/09/89
136	32,00	2	2			44,00	18,30	28/09/89	3,50	11,50	29/09/89
137	2,00	1	2	09/10/89	6,00	20,60	12,00	09/10/89	21,70	10,30	10/10/89
138	12,00	2	2	13/10/89	9,00	23,00	0,30	14/10/89			
139	2,03	2	1	28/10/89	10,00	29,00	22,00	28/10/89	18,30	11,00	29/10/89
140	3,00	2	2			21,80	2,45	31/10/89			
141	0,59	2	1	12/10/89	1,00	30,00		10/12/89	7,00	1,40	11/12/89
142	16,00	2	2	28/12/89		94,00	11,30	28/12/89	18,00	9,30	29/12/89
143		2	1			40,00	20,30	10/01/88	43,00	9,00	11/01/88
144	5,00	1	2			36,00	20,30	10/01/88	24,50	9,00	11/01/88

Nº	IDADE	LOCAL	SEXO	DATAINTO	HORAINTOX	META1	HORA1	DATMET1	META	HORA2	DATMET2
145	3,00	2	2	14/01/88	14,00	23,20	14,00	15/01/88	3,40	14,40	16/01/88
146	17,00	1	2	17/01/88	21,00	74,60	11,30	18/01/88	20,00	15,00	18/01/88
147	2,00	2	2	01/02/88	20,00	47,20	0,20	02/02/88			
148	4,00	2	1	04/02/88		17,90	21,30	04/02/88	9,20	99,99	05/02/88
149	3,00		2	16/02/88	9,00	36,00	21,40	16/02/88	9,10	15,00	17/02/88
150	2,03	2	1	24/02/88	16,00	25,80	1,15	25/02/88			
151	2,03	2	1	24/02/88	16,00	9,80	1,15	25/02/88			
152	48,00	2	2	10/03/88		31,00	20,30	10/03/88	39,30	12,00	11/03/88
153	3,00	2	2	08/04/88	7,00	14,21	12,50	08/04/88	18,30	19,00	08/04/88
154	6,00	2	2	08/04/88	7,00	28,50	12,50	08/04/88	30,30	19,00	08/04/88
155	27,00	1	1			50,00	14,30	09/04/88	52,20	7,40	10/04/88
156	21,00	1	1			38,00	12,00	09/05/88	33,00	11,15	10/05/88
157	1,00	2	2	25/05/88	11,40	16,50	11,40	25/05/88			
158	4,00		2	27/05/88		32,00	21,30	28/05/88			
159	3,17	2	2	29/05/88	14,00	37,00	7,30	30/05/88	14,00	14,00	31/05/88
160		2	2			21,60	17,30	21/06/88			
161	0,08	2	2			37,00			8,40	11,00	06/05/88
162	1,00	2	2	01/08/88	8,00	54,00	21,30	01/08/88	15,00	13,30	02/08/88
163		2	2			19,00	1,20	20/08/88			
164	12,00	1	2	17/09/88		29,50	16,30	22/09/88	22,00	22,55	22/09/88
165	2,00	2	2			30,20	9,30	30/08/88	16,70	21,15	30/08/88
166	3,00	2	1	01/09/88	18,00	24,00	23,40	01/09/88	20,00	13,00	02/09/88
167	4,00	2	2			45,00	23,00	15/10/88	19,00	20,00	16/10/88
168	17,00	2	2			17,90	11,10	10/11/88			
169	20,00	2	2	30/12/88	8,00	13,10	1,30	31/12/88	9,20	12,15	31/12/88
170	2,00	2	1	30/12/88	14,00	31,20	19,00	31/12/88	14,80	23,10	31/12/88
171	3,00	2	2	30/12/88	14,00	30,90	4,30	31/12/88	17,00	16,00	31/12/88
172	6,00	1	2	06/01/87	11,00	78,00	23,45	06/01/87	26,10	7,00	07/01/87
173	5,00	2	1	06/01/87	11,00	38,00	23,45	06/01/87	5,90	7,00	07/01/87
174	4,00	2	2			21,00	15,30	08/01/87			
175	0,08	2	1			36,00	1,30	20/01/87	4,40	15,00	21/01/87
176	22,00	2	2	19/02/87	22,00	47,00	17,45	20/02/87	5,80	1,30	21/02/87
177	3,00	1	2	21/02/87	18,00	21,70	14,20	20/02/87	13,70	8,50	23/02/87
178	11,00	2	1			10,90	16,00	12/03/87			
179	2,00	1	2	14/03/87	9,00	34,50	20,00	14/03/87	21,00	11,30	15/03/87
180	2,00	2	2			29,70	3,20	08/04/87			
181	2,34	2	1	08/04/87	13,00	16,40	1,30	09/04/87			
182	2,00	1	2	13/04/87	22,00	42,00	12,15	14/04/87	35,40	9,15	15/04/87
183	0,84	2	1	15/04/87	24,00	24,00	13,30	16/04/87	19,00	17,30	17/04/87
184	20,00		2	26/04/87		34,00	18,00	27/04/87	34,00	10,30	28/04/87
185	2,00	2	2	20/05/87	13,00	58,00	20,00	20/05/87	25,00	11,30	21/05/87
186	18,00	2	1	30/05/87		22,50	14,25	31/05/87			
187	3,00	2	1	20/06/87	15,00	27,19	2,45	20/06/87	23,00	15,45	23/06/87
188	3,00	2	2	30/06/87	18,00	34,00	3,00	01/07/87	12,50	15,15	01/07/87
189	3,00	2	1	21/06/87		27,30	14,40	27/06/87	10,70	14,40	25/06/87
190	5,00	1	2	23/07/87	16,00	45,60	22,40	23/07/87	42,00	8,30	23/07/87
191	23,00	2	1	20/08/87		45,00	22,40	20/08/87	24,70	10,00	21/08/87

Nº	IDADE	LOCAL	SEXO	DATAINTO	HORAINTOX	META1	HORA1	DATMET1	META	HORA2	DATMET2
192	2,00	2	2	01/10/87	12,30	39,60	16,45	01/10/87	17,60	17,30	02/10/87
193	2,50	2	1	23/10/87	14,10	55,90	20,00	23/10/87	21,80		24/10/87
194	4,00	2	1	30/10/87	7,00	32,00	15,00	31/10/87			
195	2,00	2	1	28/11/87		31,00	18,00	28/11/87	32,20	16,40	29/11/87
196	6,00	2	2	20/11/87	13,00	11,27	20,00	20/11/87			
197	10,00	2	2	28/11/87		26,00	17,00	28/11/87	11,40	13,45	29/11/87
198	2,00	2	1			29,00	12,10	05/12/87			
199	2,50	1	2	28/12/87	15,00	42,00	20,30	28/12/87	2,00	9,30	30/12/87
200	2,00		1	04/12/87	22,00	29,00	16,00	05/12/87			
201	12,00	2	1	28/12/87	8,00	21,40		29/12/87			
202	2,84	2	2			43,20	17,00	04/11/87	46,30	23,50	04/11/87
203	25,00	2	1	14/01/86	3,00	90,00	17,10	14/01/86	86,00	22,00	14/01/86
204	18,00	1	1	04/02/86	7,00	26,00		04/02/86	33,10	9,15	05/02/86
205	5,00	2	1	04/02/86	22,00	36,00	17,00	05/02/86	26,00	16,30	06/02/86
206	6,00	2	2	17/02/86	17,00	53,00	2,45	18/02/86	32,00	9,00	18/02/86
207		2	1			26,80	11,00	15/03/86	52,00		16/03/86
208	3,00	2	2	26/03/86	17,00	30,00	7,00	27/03/86	20,80	11,00	27/03/86
209	4,76	2	2	29/03/86	8,00	21,70	20,30	29/03/86	16,80	13,30	30/03/86
210	2,06	2	1	16/03/86	18,00	23,60	19,00	17/03/86			
211	1,59	1	2	07/04/86	10,00	52,00	16,30	07/04/86	22,00	9,00	08/04/86
212	4,00	2	1			58,00	19,10	13/04/86	12,90		
213		2	2			28,50	0,05	16/04/86	2,00	17,30	17/04/86
214	2,00	2	2	21/04/86		18,60	20,30	22/04/86	13,80	12,00	23/04/86
215		1	2			34,00	18,00	26/04/86	39,00	8,50	27/04/86
216	0,17	2	2			33,00	10,00		12,20	22,00	07/05/86
217	25,00	2	2	12/05/86	8,00	8,00	10,00	12/05/86	19,50	16,45	13/05/86
218	0,17	2	1			28,00	17,30	13/05/86	4,00	11,30	14/05/86
219	2,00	1	1	24/06/86	17,00	27,00	1,30	25/06/86	8,80	9,00	25/06/86
220	23,00	2	2	15/03/86		23,30	0,30	16/03/86			
221	2,00	2	1	13/07/86		13,80	18,00	14/07/86			
222	50,00	2	1	26/07/86	20,00	30,00	15,00	27/07/86			
223	21,00	1	1	23/08/86		54,78	12,30	23/08/86	33,50	18,00	23/08/86
224	5,00	2	1	04/09/86		29,00	18,30	04/09/86	13,00	12,00	05/09/86
225	6,00	1	2	11/09/86	7,00	38,00	11,40	11/09/86	35,00	16,00	11/09/86
226	2,00	2	2	14/09/86	19,00	30,00	18,30	15/09/86			
227	6,00		1	18/09/86		36,40	19,45	18/09/86	7,30	23,00	18/09/86
228	32,00		2	18/09/86	20,00	28,50	10,00	19/09/86	28,30	7,30	20/09/86
229	2,00	2	2	14/09/86	19,00	30,00					
230	22,00	1	1	01/10/86	21,00	43,00	8,50	02/10/86	39,40	17,50	02/10/86
231	3,00	2	1			25,00	1,30	04/10/86	26,00	8,00	04/10/86
232	3,00	2	1	08/10/86	22,00	11,20	18,30	09/10/86			
233	4,00	2	2	23/10/86		28,00	21,30	24/10/86	7,70	20,30	25/10/86
234	3,00	2	2	20/11/86	15,00	44,00	0,20	21/11/86	15,00	17,00	21/11/86
235	1,00	2	1	23/10/86		6,70	8,30	24/10/86			
236	15,00	2	2	05/11/86		11,30	17,00	05/11/86	13,30	8,30	20/11/86
237	3,00	2	2	18/11/86	19,00	35,00	0,30	19/11/86	8,20	13,30	20/11/86
238	4,00	2	2	12/01/86		12,00	21,00	01/12/86			
239	2,00	2	2	18/11/86	20,00	35,00	19,00	19/11/86	8,00	14,30	20/11/86
240	2,00	2	2	16/12/86	6,00	9,60	13,00	17/12/86	3,10	11,00	18/12/86

Nº	IDADE	LOCAL	SEXO	DATAINTO	HORAINTOX	META1	HORA1	DATMET1	META	HORA2	DATMET2
241	2,00	2	1	21/12/86	12,00	38,00	22,00	23/12/86	6,00	9,30	24/12/86
242	3,00	2	2	19/01/85		32,80	21,30	19/01/85			
243	2,50	2	2	06/02/85	18,00	44,00	1,00	07/02/85	15,00	19,30	07/02/85
244	3,00	2	2			34,00	6,00	09/02/85			
245	3,00	2	2	28/02/85	16,30	34,00	22,00	28/02/85	7,04	9,00	01/03/85
246	2,00	2	2	11/03/85	23,00	39,50	14,00	12/03/85	20,00	14,00	13/03/85
247	4,00	2	1	18/01/85		52,70	23,50	18/01/85	23,52	8,30	19/01/85
248	15,00	2	2	25/03/85	7,00	37,00	20,30	25/03/85	23,40	8,30	26/03/85
249	2,00	2	2	29/03/85		23,00	20,00	30/03/85	17,00	13,30	31/03/85
250	2,00	2	2	30/03/85	18,00	23,00	15,30	31/03/85			
251	2,00	2	1	01/04/85		17,00	0,30	02/04/85			
252	3,00	2	1	24/04/85	22,00	38,00	23,50	24/04/85	45,40	8,30	25/04/85
253	2,00	2	1	23/04/85	13,00	11,50	19,30	29/04/85			
255	3,00	2	1			25,50	19,30	26/08/85	2,83	8,30	27/08/85
256	23,00	2	2	06/07/85		26,00	23,30	10/07/85	11,00	8,30	11/07/85
257	2,00	2	1	31/08/85	11,30	33,00	19,30	31/08/85			
258	2,00	2	1	07/09/85	8,30	20,80	19,00	07/09/85	14,00	8,30	08/09/85
259	3,84	2	2	29/09/85	16,55	38,00	19,30	29/09/85	30,00	8,30	30/09/85
260	4,00	2	2	05/10/85	8,00	34,70	1,30	06/10/85	19,60	11,00	06/10/85
261	2,00	2	2	10/05/85		38,80	7,00	06/10/85	25,20	11,30	06/10/85
262	1,59	2	2			30,00	19,00	18/10/85			
263	0,92	2	2	21/10/85		34,00	17,30	24/10/85			
264	2,00	2	1	24/10/85		12,00	17,30	24/10/85			
265	1,92	1	2	15/10/85	7,00	32,00	17,30	15/10/85			
266	3,00	2	1	12/11/85	7,00	33,00	19,00	12/11/85	26,10	8,30	14/11/85
267	3,00	1	1	25/11/85	16,00	39,00	18,00	25/11/85	20,00	8,30	26/11/85
268	2,00	2	1			18,00	17,30	29/11/85	15,00	8,00	30/11/85
269	2,59	2	1			38,00	23,00	10/12/85	21,00	8,30	11/12/85
270	3,00	2	2	12/12/85	12,00	42,00	22,00	12/12/85	26,30	8,30	13/12/85
271	10,00	2	2	12/12/85		34,00	9,30	12/12/85	12,00	17,30	12/12/85
272	14,00	2	2	14/12/85		23,00	23,00	16/12/85	25,00	8,30	18/12/85
273	13,00	2	1	19/12/85	5,00	28,00	17,30	19/12/85	5,90	8,30	20/12/85
274	42,00	2	1	20/12/85	7,00	3,20	21,30	20/12/85			
275	2,00	2	2	26/12/85	20,00	39,00	6,00	27/12/85	16,30	11,30	27/12/85

Nº	META3	HORA3	DATMET3	META4	HORA4	DATMET4	META5	HORA5	DATMET5
2	12,00	12,00	15/03/95	8,60	11,00	16/03/95			
3	28,00	16,30	27/03/95	4,90	20,55	28/03/95	16,80	22,00	31/03/95
6	10,00	10,00	06/05/95	10,00	21,00	06/05/95			
10	5,00	14,50	29/06/95						
13	5,20	14,10	11/09/95						
15	31,60	12,00	07/10/95	17,80	19,00	08/10/95	6,20	14,00	10/10/95
19	4,53	23,30	27/01/94						
21	6,67	13,30	23/02/94						
22	16,50	15,00	17/04/94						
25	18,28	19,00	11/05/94	43,00	21,30	12/05/94	49,40	11,30	13/05/94
26	12,30	18,00	16/05/94						
28	16,77	13,30	09/07/94						
32	6,00	12,15	22/08/94						
33	12,00	9,00	24/08/94						
35	16,60	11,00	20/09/94	5,50	14,40	22/09/94			

Nº	META3	HORA3	DATMET3	META4	HORA4	DATMET4	META5	HORA5	DATMETS
36	1,14	13,15	13/01/93						
37	30,29	11,00	01/02/93	12,20	16,00	02/02/93	8,00	16,00	03/02/93
38	44,90	11,00	04/02/93	52,00	8,00	05/02/93	13,80	21,30	05/02/93
40	3,25	13,45	15/03/93						
41	12,90	14,30	14/03/93	42,20	14,30	16/03/93	48,60	12,30	17/03/93
43	6,00	10,00	02/07/93						
44	10,60	17,30	30/07/93	24,20	13,00	31/07/93			
45	10,94	11,30	15/08/93						
47	13,16	9,45	05/09/93						
49	28,40	9,00	06/10/93	22,10	19,15	06/10/93	30,40	9,45	07/10/93
50	53,80	12,30	08/12/93	9,60	18,00	08/12/93	10,10	12,00	09/12/93
51	10,10	11,00	09/12/93	2,20	9,00	12/12/93			
53	17,50	17,30	29/12/93	14,60	14,30	30/12/93	5,70	14,40	03/01/93
57	30,60	15,00	07/02/92	20,50	12,30	08/02/92			
59	16,00	16,00	22/03/92						
60	25,91	19,00	14/04/92						
61	28,80	17,30	24/04/92	9,20	18,15	25/04/92	3,27	17,30	26/04/92
64	10,10	18,30	31/07/92						
65	22,50	16,30	06/08/92	26,50	23,00	06/08/92	21,00	13,00	07/08/92
67	13,50	11,40	14/08/92	22,20	10,20	15/08/92	10,70	15,00	16/08/92
68	9,70	0,15	23/09/92						
70	10,40	20,00	17/10/92						
71	9,80	12,00	09/11/92	3,90	12,30	12/11/92	1,57	10,00	17/11/92
74	29,00	0,30	02/12/92	24,40	15,00	02/12/92	30,80	19,50	03/12/92
75	20,30	0,00	15/12/92	27,00	11,00	15/12/92	26,00	17,00	15/12/92
84	10,60	11,45	22/04/91						
86	19,60	21,30	06/06/91	37,30	10,00	07/06/91	16,00	16,45	07/06/91
87	34,60	14,00	03/07/91						
92	13,40	12,40	16/10/91						
93	12,80	14,00	15/10/91						
95	17,90	0,40	05/12/91	7,30	9,20	05/12/91			
100	14,40	20,30	26/02/90	8,92	14,20	27/02/90			
101	34,90	13,30	03/03/90	26,20	13,45	04/03/90	28,50	9,00	05/03/90
102	49,00	23,00	02/01/90	14,00	10,00	03/01/90	1,60	11,00	10/01/90
106	11,10	12,45	07/06/90						
111	43,00	12,00	08/10/90	36,00	10,50	09/10/90	22,50	21,30	09/10/90
115	17,70	11,00	05/04/89						
117	22,50	11,30	15/01/89	5,94	13,25	16/01/89			
118	26,30	11,40	20/01/89	27,00	20,00	20/01/89	14,00	10,30	21/01/89
119	23,00	20,00	20/01/89	19,00	10,30	21/01/89	8,50	23,00	21/01/89
120	44,40	12,15	20/01/89	29,41	9,30	20/01/89	30,00	22,30	20/01/89
122	40,00	10,30	22/02/89	20,00	21,00	22/02/89	29,00	11,20	23/02/89
123	14,90	18,30	01/03/89						
125	18,00	9,00	16/03/89	28,00	14,00	17/03/89	24,00	11,00	18/03/89
126	7,40	13,00	17/03/89						
127	19,85	10,45	22/03/89	8,70	10,45	23/03/89	6,70	14,40	24/03/89
128	11,07	11,00	15/04/89						
129	7,20	14,40	03/05/89						
135	3,20	7,10	02/09/89						
137	12,69	12,00	11/10/89						
139	10,50	10,00	30/10/89						
143	13,80	12,50	11/01/88	17,10	10,00	12/01/88			
144	8,30	18,00	11/01/88						
146	17,60	8,30	19/01/88	16,00	12,00	20/01/88			
153	8,00	13,30	09/04/88	18,20	23,55	12/04/88	20,70	7,00	13/04/88
154	1,20	13,30	09/04/88						
155	34,70	0,20	11/04/88	34,60	9,30	11/04/88	48,10	16,40	11/04/88
156	9,30	20,00	10/05/88	11,00	11,00	11/05/88	9,75	9,30	12/05/88
159	12,40		01/06/88	1,54	10,30	01/06/88			
162	7,20	10,00	03/08/88						
164	19,50	9,30	23/09/88						
165	20,90	11,00	31/08/88	8,40	12,00	01/09/88			

Nº	META3	HORA3	DATMET3	META4	HORA4	DATMET4	META5	HORA5	DATMET5
166	9,40	13,30	03/09/88	5,40	16,30	09/04/88			
167	34,00	10,30	17/10/88	12,00	10,00	18/10/88			
169	3,50	12,00	01/01/89						
170	8,80	16,35	01/01/89	4,75	13,30	02/01/89			
171	14,00	15,40	01/01/89						
172	25,00	20,20	07/01/87	22,40	10,55	08/01/87	15,00	17,20	08/01/87
176	6,00	11,00	21/02/87						
179	15,00	19,00	15/03/87						
182	36,50	15,00	15/04/87	41,00	13,30	16/04/87	27,00	20,30	16/04/87
183	22,00	10,00	18/04/87	21,00	22,00	18/04/87			
184	26,00	19,35	28/04/87	27,00	9,55	29/04/87	29,00	10,30	30/04/87
185	31,00	10,00	22/05/87	29,00	15,30	22/05/87	20,00	15,30	23/05/87
187	10,70	14,40	25/06/87						
188	22,00	11,10	02/07/87	9,90	15,45	03/07/87			
190	28,90	17,00	24/07/87	5,70	22,45	14/07/87	20,90	14,00	25/07/87
191	27,60	18,45	21/08/87	3,98	9,30	28/08/87			
192	17,90	12,00	03/10/87	11,30	9,55	04/10/87			
195	16,90	17,00	30/11/87						
197	11,30	14,20	28/11/87						
202	55,20	14,45	05/11/87	26,50	2,30	06/11/87	24,20	11,30	06/11/87
203	98,00	11,30	15/01/86	77,00	14,30	15/01/86	38,00	18,00	15/01/86
204	26,00	16,00	05/02/86	19,40	11,00	06/02/86			
205	17,20	3,00	07/02/86	37,00	21,15	07/02/86	36,00	8,45	08/02/86
206	29,00	21,30	18/02/86	11,30	8,10	19/02/86			
207	35,40	12,20	17/03/86	26,10	11,00	18/03/86			
208	14,80	8,30	28/03/86						
211	24,00	16,35	08/04/86	18,00	11,30	09/04/11			
215	31,00	16,00	27/04/86	22,80	9,50	28/04/86			
216	28,60	14,00	08/05/86	39,70	18,00	09/05/86	6,40	12,00	13/05/86
223	20,00	13,30	24/08/86	37,00	10,00	25/08/86	20,40	15,30	26/08/86
225	44,00	9,40	12/09/86	21,00	14,00	14/09/86	14,00	9,30	15/09/86
227	17,70	14,30	19/09/86	12,20	9,40	20/09/86	11,50	19,40	20/09/86
230	23,70	21,30	02/10/86	32,00	10,00	03/10/86	22,30	18,30	03/10/86
239	29,80	13,30	21/11/86	5,30	1,30	22/11/86			
243	6,30	18,30	08/02/85	6,50	11,00	10/02/85			
247	15,34	9,00	20/01/86						
248	16,00	20,00	27/03/85						
252	34,00	14,30	25/04/85	18,00	20,30	25/04/85	14,00	13,30	26/04/85
258	1,00	14,30	10/09/85						
259	19,00	19,30	30/09/85	14,90	8,30	01/10/85	14,50	18,30	01/10/85
261	25,40	8,30	07/10/85	19,40	19,30	07/10/85	20,00	8,30	08/10/85
267	10,40	8,30	27/11/85						
269	22,00	8,30	12/12/85	7,30	8,30	16/12/85			
270	23,00	16,30	13/12/85	12,00	19,30	14/12/85	2,00	19,30	18/12/85
271	20,00	17,00	13/12/85						
275	18,00	21,00	27/12/85						

Nº	META6	HORA6	DATMET6	META7	HORA7	DATMET7	META8	HORA8	DATMET8
3	38,20	16,35	01/04/95	5,40	12,00	03/04/95			
25	18,80	14,30	13/05/94	13,10	19,30	13/05/94	10,63	13,00	14/05/94
37	8,00	10,30	04/02/93						
38	26,40	17,00	06/02/93	17,10	12,00	07/02/93	8,50	14,00	10/02/93
41	42,50	12,45	18/03/93	29,40	8,00	19/03/93	19,20	14,00	21/03/93
49	10,50	17,00	07/10/93	8,46	12,15	08/10/93	7,70	11,45	10/09/93
50	2,20	9,00	12/12/93						
65	21,27	10,00	08/08/92						
67	9,60	10,00	17/08/92						
74	20,75	10,40	04/12/92	6,80	10,40	05/12/92	15,40	13,30	06/12/92
75	29,90	23,45	15/12/92	8,30	11,00	16/12/92	14,00	22,00	16/12/92
86	37,90	23,30	07/06/91	13,20	20,00	08/06/91	34,20	16,30	09/06/91

Nº	META6	HORA6	DATMET6	META7	HORA7	DATMET7	META8	HORA8	DATMET8
111	27,00	10,30	10/10/90	20,00	10,30	11/10/90	12,71	13,00	12/10/90
118	28,70	23,00	21/01/89	13,00	15,50	22/01/89	0,60	10,30	23/01/89
119	7,00	15,50	22/01/89	4,00	10,30	23/01/89			
120	27,00	11,00	21/01/89	41,10	22,30	21/01/89	24,00	16,20	22/01/89
122	26,00	16,50	23/02/89	26,50	11,30	24/02/89	20,00	21,30	24/02/89
125	29,10	11,30	19/03/89	6,00	11,30	20/03/89			
153	20,00	18,40	13/04/88						
155	24,80	20,50	11/04/88	52,00	8,20	12/04/88	16,60	17,20	12/04/88
156	5,70	12,00	13/05/88						
182	24,00	17,30	17/04/87	15,00	10,00	18/04/87			
184	20,40	8,35	01/05/87	3,00	9,00	04/05/87			
185	3,40	14,00	24/05/87						
190	26,60	20,45	25/07/87	31,20	14,30	26/07/87	35,20	14,15	27/07/87
202	22,40	17,00	07/11/87						
203	46,00	9,40	16/01/86	36,00	22,20	17/01/86	24,00	17,00	17/01/86
205	25,00	20,00	08/02/86	17,60	7,30	09/02/86			
223	34,40	8,50	26/08/86	6,60	22,50	26/08/86	19,50	13,30	27/08/86
230	24,00	14,00	04/10/86	18,17	10,00	06/10/86	2,00	9,30	08/10/86
259	13,00	9,00	02/10/85						
261	15,00	9,00	09/10/85						

Nº	META9	HORA9	DATMET9	META10	HORA10	DATMET10	META11	HORA11	DATMET11
25	20,50	19,50	14/05/94	24,00	9,00	15/05/94	4,30	15,40	15/05/94
41	12,20	14,00	22/03/93	5,40	14,00	23/03/93			
49	5,10	9,00	11/10/93						
74	10,34	9,00	07/12/92						
75	13,00	11,00	17/12/92	8,70	22,00	17/12/92	0,60	14,15	23/12/92
86	10,47	9,30	10/06/91	9,30	22,00	10/06/91	9,68	11,30	11/06/91
111	3,40	9,40	14/10/90						
120	30,00	21,15	22/01/89	14,00	10,30	23/01/89	15,90	9,30	24/01/89
122	9,00	21,00	25/02/89						
155	11,30	21,00	12/04/88	40,00	10,30	13/04/88	24,40	22,00	13/04/88
190	14,80	9,50	28/07/87	11,00	10,10	29/07/87			
203	38,00	10,50	18/01/86	38,00	10,30	20/01/86			
223	18,00	12,10	28/08/86	18,00	10,00	29/08/86	9,20	11,30	30/08/86

Nº	META12	HORA12	DATMET12	META13	HORA13	DATMET13	META14	HORA14	DATMET14
25	17,90	20,00	15/05/94	14,40	10,30	16/05/94	7,00	11,30	16/05/94
86	6,88	11,00	12/06/91						
120	6,00	20,00	25/01/89	10,30	11,00	25/01/89			
155	50,00	10,10	14/04/88	42,00	16,50	14/04/88	23,00	1,00	14/04/88

Nº	META15	HORA	DATMET15	DDS	HDD1	DATDDS1	DDS2	HDD2	DATDDS2	DDS3	HDD3	DATDDS3
1				1,63	17,00	23/01/95	0,93	14,40	24/01/95			
2				8,00	11,10	13/03/95	4,00	10,20	14/03/95			
3				10,2	19,55	20/03/95	6,30	20,40	22/03/95	2,30	16,30	27/03/95
4				41,0	19,40	04/04/95	28,30	10,30	06/04/95			
5				57,8	19,00	29/04/95						
6				9,50	0,30	05/05/95	7,10	6,30	05/05/95			
7				9,90	15,25	12/06/95						
8				2,54	21,45	22/06/95						
10				19,8	1,30	28/06/95	14,10	14,00	28/06/95	2,60	14,50	29/06/95
11							6,30	14,20	29/06/95			
13				11,5	13,40	09/09/95	8,60	9,00	10/09/95	2,70	14,10	11/09/95
14				2,10	23,10	04/10/95						
15				33,2	19,40	05/10/95	26,00	16,20	06/10/95	15,80	12,00	07/10/95

Nº	META15	HORA	DATMET15	DDS	HDD1	DATDDS1	DDS2	HDD2	DATDDS2	DDS3	HDD3	DATDDS3
16				9,90	22,00	08/10/95						
17				12,5	3,00	13/10/95	6,00	17,55	14/10/95			
18				32,3	12,30	25/01/95						
19				41,5	11,00	26/01/94	13,60	23,30	26/01/94	11,00	23,30	27/01/94
20				13,5	19,30	01/02/94						
21				11,4	17,00	21/02/94				2,90	13,30	23/02/94
24				12,5	12,00	06/05/94						
25	8,00	11,00	17/05/09	42,9	18,00	10/05/94	41,10	11,00	11/05/94	30,00	19,00	11/05/94
26				5,50	0,00	14/05/94	10,60	15,40	15/05/94	6,50	18,00	16/05/94
27				10,6	12,30	26/05/94	11,50	18,00	26/05/94			
28				27,0	21,45	07/07/94	14,90	17,00	08/07/94	6,14	13,30	09/07/94
29				6,38	21,00	10/07/94						
30				32,2	5,00	16/07/94						
31				28,3	2,00	09/08/94						
32										1,30	12,15	22/08/94
33							8,60	11,50	23/08/94	2,80	9,00	24/08/94
34				7,00	20,35	24/08/94						
35				27,3	19,30	17/09/94	14,60	13,45	19/09/94			
36				0,83	17,30	11/01/93						
37				18,0	17,30	29/01/93	13,20	11,00	29/01/93	0,57	11,00	01/02/93
38				33,2	16,00	03/02/93	31,10	24,00	03/02/93	30,40	11,00	04/02/93
39				7,01	20,40	05/02/93	2,80	16,30	07/02/93			
40				6,90	20,00	13/03/93						
41				55,6	16,30	13/03/93	40,40	1,25	14/03/93			
43				10,3	14,30	30/06/93	0,30	10,00	01/07/93			
44				27,8	20,00	29/07/93	22,20	12,10	30/07/93	18,40	17,30	30/07/93
46				22,5	20,00	23/08/93						
48				6,89	2,30	29/09/93	1,62	16,00	29/09/93			
49				9,70	16,30	05/10/93						
50				12,0	2,15	08/12/93	9,00	10,30	08/12/93	4,70	12,30	08/12/93
51				4,70	12,00	08/12/93						
52				39,2	20,00	14/12/93						
53				39,2	1,55	28/12/93	35,60	19,00	28/12/93	18,10	17,30	29/12/93
54				24,5	19,55	25/10/93						
55				24,1	15,45	11/01/92	30,70	0,00	12/01/93			
56				5,50	15,00	22/01/92	3,75	15,00	23/01/92			
57				12,5	1,00	05/02/92	22,70	11,00	05/02/92	4,60	15,00	07/02/92
58				62,2	6,00	16/03/92	27,80	18,15	16/03/92			
59				7,10	23,00	21/03/92	2,02	6,00	22/03/92	1,00	16,00	22/03/92
60				65,0	15,40	12/04/92	32,60	11,00	13/04/92	7,80	19,10	14/04/92
61				29,6	22,00	22/04/92	25,30	10,00	23/04/92			
65							26,90	12,00	06/08/92	25,10	16,30	06/08/92
67				22,4	99,99	13/08/92	17,40	16,00	13/08/92	17,10	11,40	14/08/92
70				6,41	18,15	16/10/92	4,70	8,30	17/10/92	2,20	20,00	17/10/92
71				19,1	13,40	07/11/92				8,10	12,00	09/11/92
74				18,0	21,00	30/11/92	21,69	18,00	01/12/92	21,02	0,30	02/12/92
75				15,8	13,00	14/12/92	14,10	18,00	14/12/92	12,90	0,00	15/12/92
86				35,0	7,45	06/06/91						
90				6,90	99,99	28/09/91						
95				7,20	16,15	04/12/91						

Nº	DDS4	HDD	DATDDS4	DDS	HDD5	DATDDS5	DDS6	HDD6	DATDDS6	DDS7	HDD7	DATDDS7
3	0,80	20,5	28/03/55	15,2	22,00	31/03/95	3,40	16,35	01/04/95	0,30	12,00	03/04/95
6	2,50	21,0	06/05/95									
15	8,40	19,0	08/10/95	1,00	14,00	10/10/95						
25	19,00	21,3	12/05/94	19,2	11,30	13/05/94						
37	1,30	16,0	02/02/93									
38	8,60	8,00	05/02/93	5,60	21,30	05/02/93				3,20	12,00	07/02/93
41	23,80	14,3	16/03/93	21,2	19,00	16/03/93	9,66	12,30	17/03/93	3,93	8,00	19/03/93



Nº	DDS4	HDD	DATDDS4	DDS	HDD5	DATDDS5	DDS6	HDD6	DATDDS6	DDS7	HDD7	DATDDS7
44	8,20	13,0	31/07/93									
49	3,10	19,4	06/10/93	2,80	9,45	07/10/93	2,40	17,00	07/10/93	0,00	12,15	08/10/93
50	7,10	18,0	08/12/93				1,40	9,00	09/12/93			
51				1,40	10,00	13/12/93						
53	8,80	14,3	30/12/93	0,00	14,40	03/01/93						
60	5,60	19,0	15/04/92									
65							7,50	10,00	08/08/92			
67				6,78	15,00	16/08/92	6,20	10,00	17/08/92			
71	2,95	12,3	12/11/92	0,31	10,00	17/11/92						
74	21,78	15,0	02/12/92				7,80	10,40	04/12/92	2,30	10,40	05/12/92
75	11,20	11,0	15/12/92	9,28	17,00	15/12/92	7,74	23,45	15/12/92			
95	5,20	9,20	05/12/91									

Nº	DDS8	HDD	DATDDS8	DDS	HDD9	DATDDS9	DDS1	HDD10	DATDDS10	DDS11	HDD11	DATDDS11
38	0,00	14,0	10/02/93									
41	1,86	15,0	21/03/93									
74	0,00	13,3	06/12/92	0,00	9,00	07/12/92						
75				3,20	11,00	17/12/92						
86	13,00	16,3	09/06/91	6,25	9,30	09/06/91				2,75	11,30	11/06/91

Nº	DDS12	HDD1	DATDDS12	DDS	HDD1	DATDDS13	DDS14	HDD14	DATDDS14
25				0,90	10,30	16/05/94			

**ANEXO 2**  
**Procedimentos na intoxicação**  
**aguda por dapsona**

# CENTRO DE CONTROLE DE INTOXICAÇÕES DE SÃO PAULO

## PROCEDIMENTOS NA INTOXICAÇÃO AGUDA POR DAPSONA

1) -Se o paciente chegar ao hospital com uma hora ou menos da ingestão:

- Xarope de Ipeca 1 a 2 doses.
- Lavagem gástrica se o paciente não vomitar.
- Carvão ativado, após vários episódios de vômitos ou após lavagem uma dose

2) -Se o paciente chegar ao hospital entre 1 e 8 horas após a ingestão:

### 2A) PACIENTE AS SINTOMÁTICO

-Fazer os procedimentos do item 1 acrescidos de:

- Coleta de sangue para nível plasmático de dapsona (NP), metemoglobina (metaHb)- 10 mL de sangue heparinizado.
- Coleta de urina para verificar a excreção de dapsona: 20 mL.
- Se o paciente continuar assintomático após 8 horas da ingestão: metemoglobina < 15% e dapsona plasmática < 2" g/ml, dispensar o paciente.

### 2B) PACIENTE SINTOMÁTICO

-Fazer os procedimentos do item 2A acrescidos de:

- Hemoglobina, hematócrito e pesquisa do corpúsculo de Heinz.
- Uréia creatinina, sódio e potássio séricos (4mL de sangue em tubo seco).
- Urina tipo 1.

2C)- Se o nível plasmático de dapsona  $> 2\mu\text{mL}$  e metaHb  $>15\%$  e  $<30\%$ , internar o paciente e prescrever:

- Jejum.
- Carvão ativado a cada 6 horas e sulfato de sódio, acrescentado a cada 2 horas de carvão.
- Bicarbonato de sódio 1 a 2 mEq/kg na primeira dose por 3 a 4 horas. Quando o pH urinário estiver entre 6 e 7, manter 1 mEq/kg/dia com reposição de potássio.
- Colher 10 mL de sangue heparinizado para dosagens de NP de dapsona e 15 mL de urina, cada 12 horas.

2D) Se o NP de dapsona  $> 2\mu\text{g/mL}$  e metaHb  $>30\%$  e  $<50\%$  proceder como no item 2C e acrescentar:

Azul de metileno a 1%, 1 a 2 mg/kg EV em 5 minutos.

**OBSERVAÇÃO:** Olhar sempre a apresentação pois a concentração varia de acordo com o fornecedor. A solução de infusão deverá ser sempre a 1%.

3) Agendar retorno para os pacientes graves

4) Caso de óbito: preencher adequadamente o pedido de necropsia ao IML e anexar relatório com dados clínicos complementares. Anotar o nome completo, o registro do paciente e a data do óbito no livro de óbitos.

5) Para administração adequada de xarope de ipeca, de carvão ativado e catárticos ver normas técnicas de descontaminação gastrointestinal.