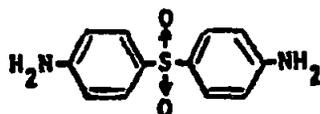


1 - INTRODUÇÃO

A dapsona ou a 4,4'- diaminodifenilSulfona é também conhecida como DDS, DADPS, diadifenilsulfona, 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 h 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

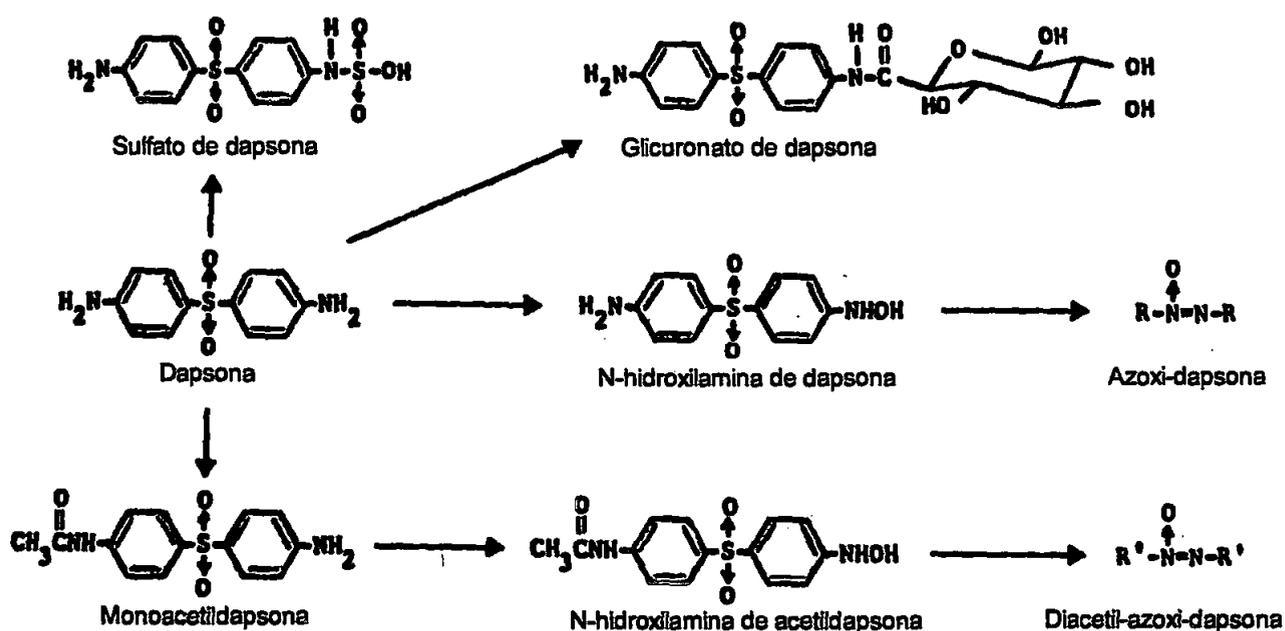
Distribui-se amplamente no organismo e está presente em todos os tecidos, com tendência a se concentrar na pele, músculos e principalmente no fígado e rins (MANDELL & PETRI, 1996). O pico de concentração plasmática é alcançado segundo MARTINDALE (1982), entre 4 e 8 horas. Seu volume de distribuição é 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 μg 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 1,040,21 a $3,05 \pm 0,51$ 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 monoacetilada, dapsona (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 hidroxilaminada (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 (Fe^{++}). Na metemoglobina o átomo de ferro encontra-se sob a forma férrica (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 (O_2^-). Em condições normais, a desoxigenação, devolve o elétron ao átomo de ferro (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.

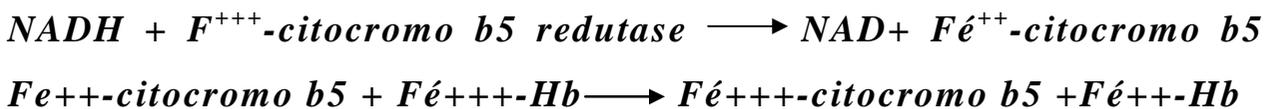
b) deficiências de enzimas metemoglobina redutases. Os sistemas glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) e glutatona redutase são aparentemente acoplados. Observou-se que os eritrócitos retores são deficientes de G-6-PD. Esta atua conjugadamente com a glutatona redutase no sentido de promover a redução 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 ataca 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 congênitas 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).