

## 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.

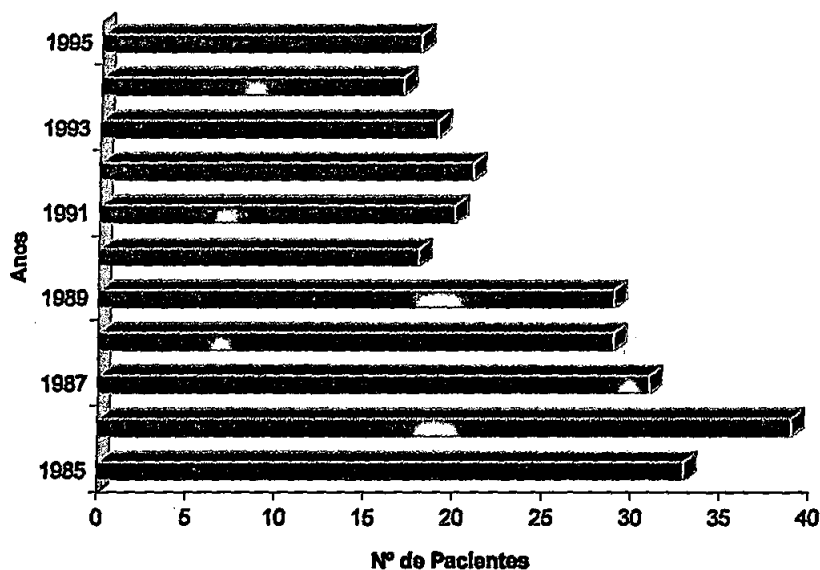


FIGURA 1 - Frequência anual do número de pacientes Intoxicados pela dapsona que tiveram amostras dosadas pelo CCI-São Paulo, no período de 1985 a 1995.

## 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

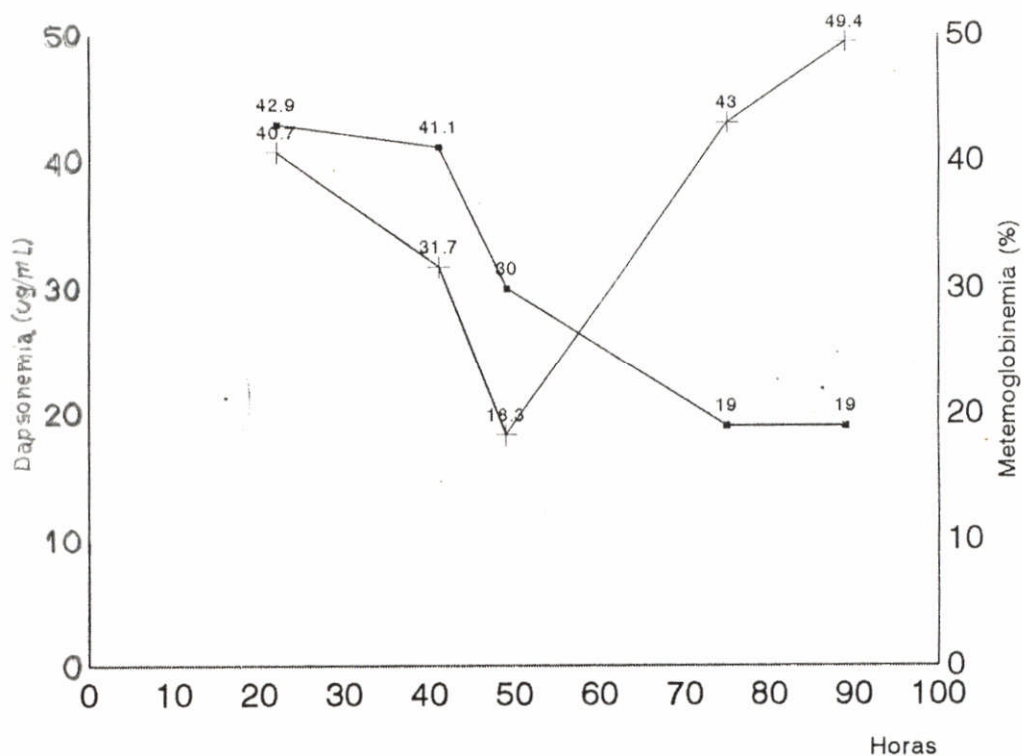
t, t-Student r, coeficiente de correlação linear



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  $r=0,469$   $p=0,425$

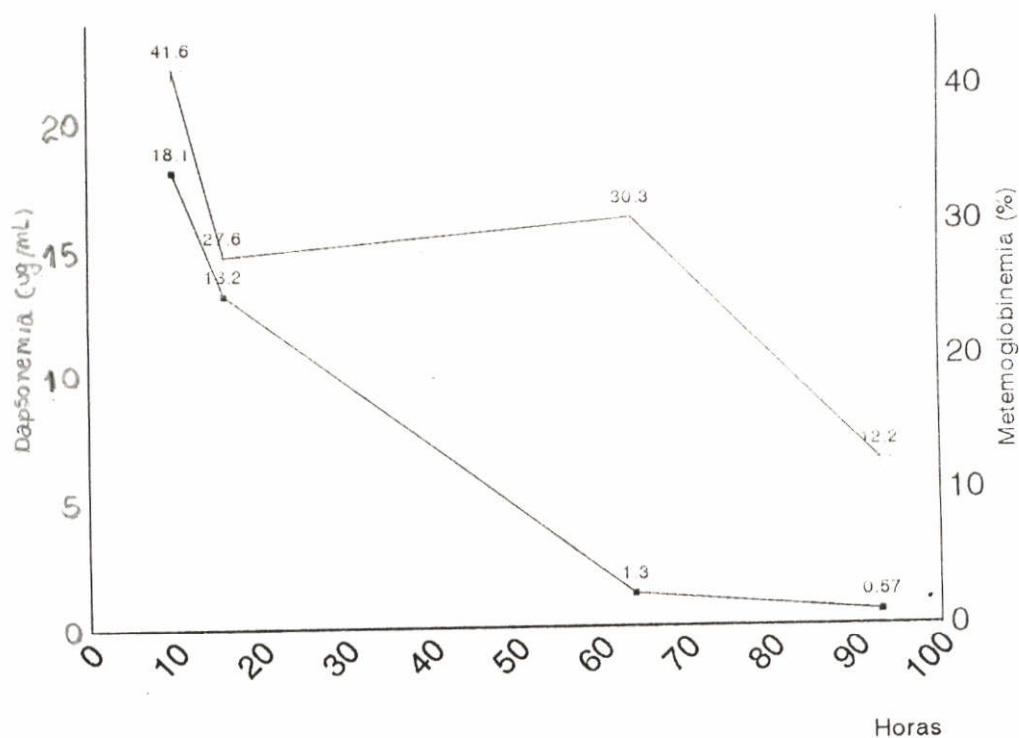


FIGURA 3 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 37 / 10 comprimidos de dapsona ingeridos

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

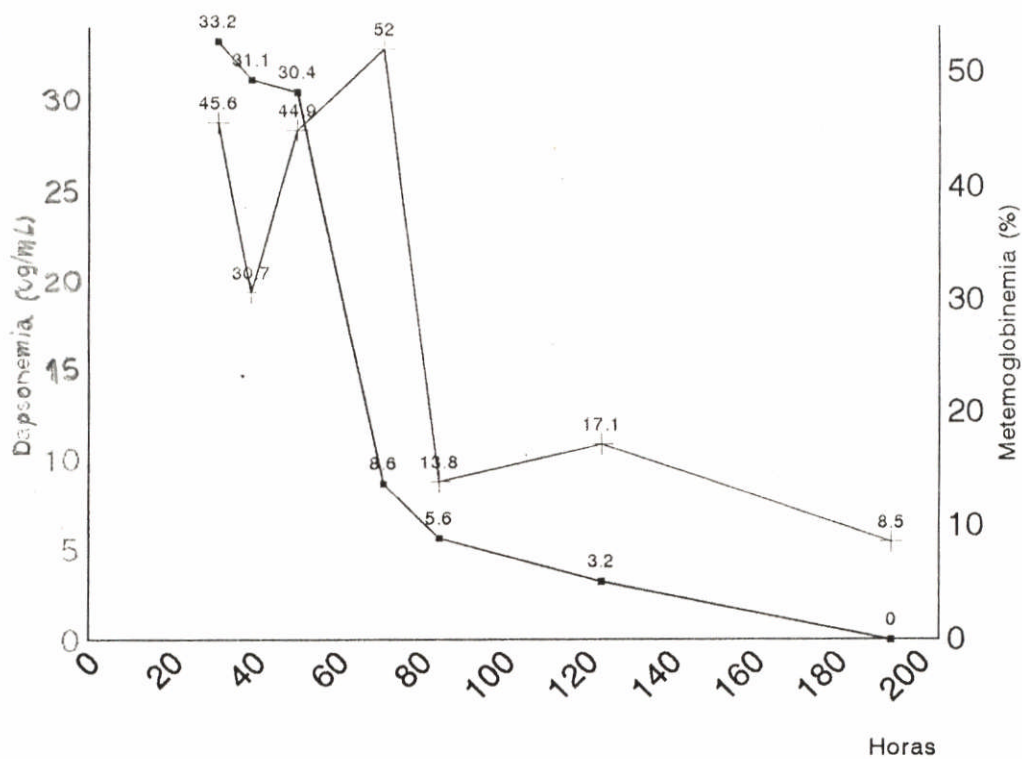


FIGURA 4 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 38 / 10 comprimidos de dapsona ingeridos

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

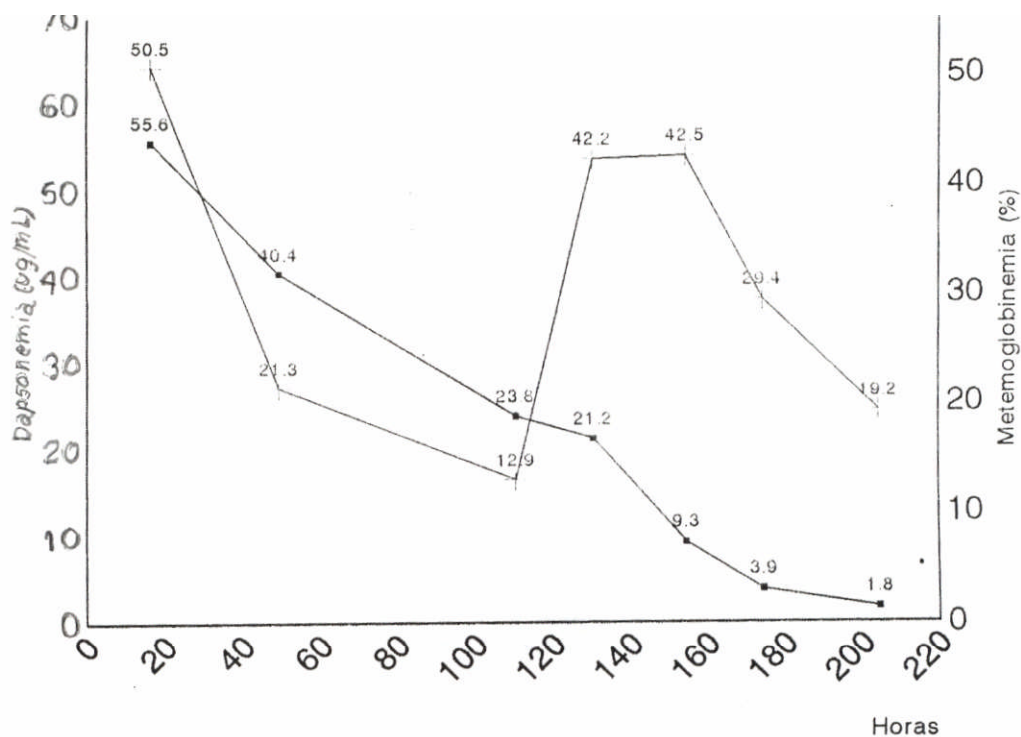


FIGURA 5 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 41 / 40 comprimidos de dapsona ingeridos

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

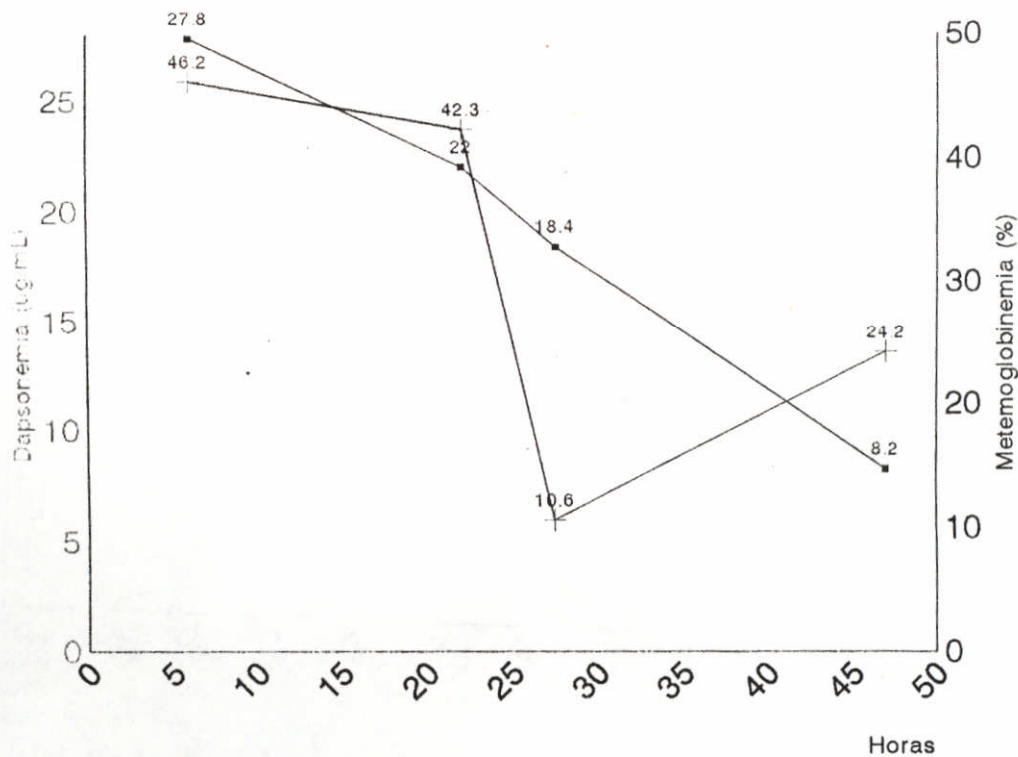


FIGURA 6 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

Paciente 44 / 40 comprimidos de dapsona ingeridos

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

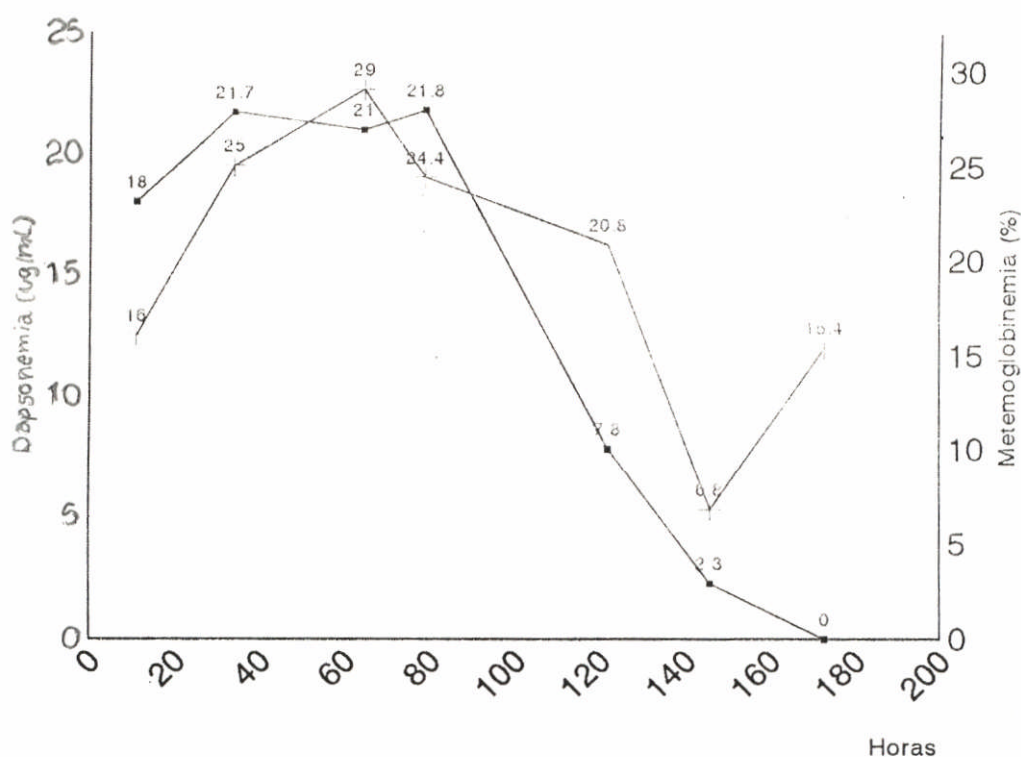


FIGURA 7 - Evolução da dapsonemia e da metemoglobinemia em função do tempo

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.

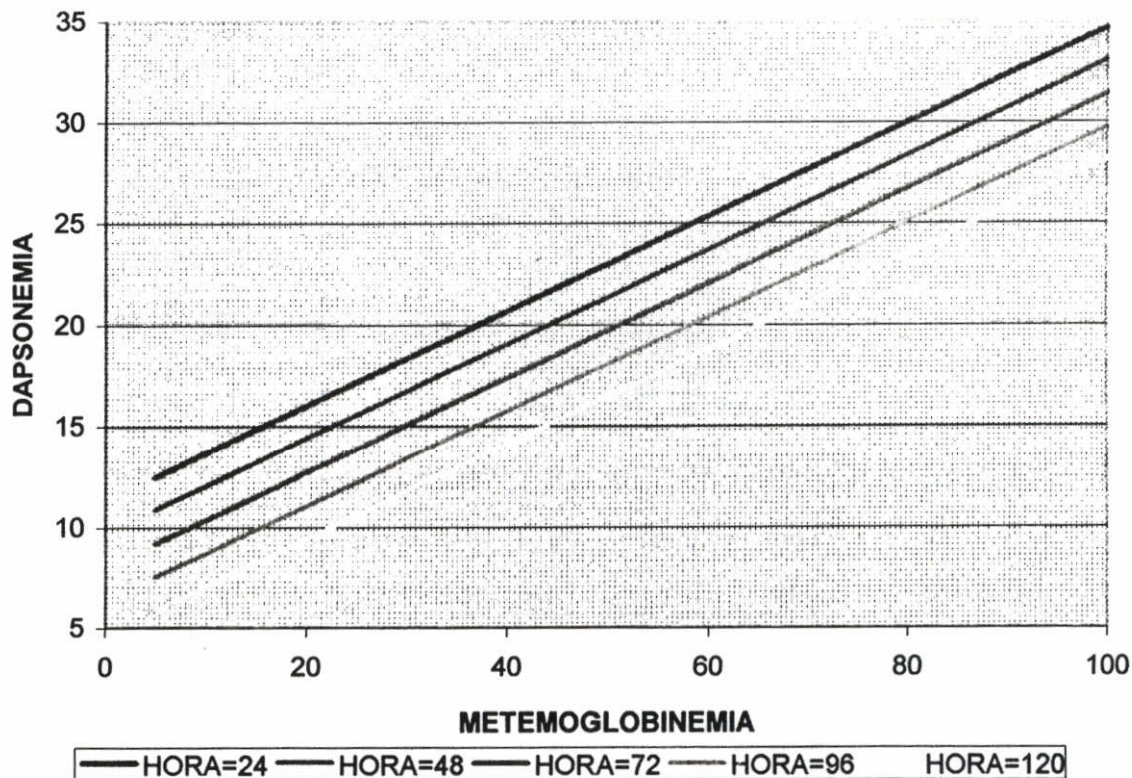


FIGURA 8 - Correlação entre a dapsonemia e a metemoglobinemia, em função do tempo decorrido a partir do momento da ingestão da dapsona.

### 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 µg/mL. No quarto e quinto dias, a metemoglobinemia permaneceu ao redor de 10% e os níveis plasmáticos decaíram de 13 µg/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 µg/mL (dezesseis 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 µg/mL após 32 horas, 34% e 32,6 µg/mL após 51 h e 26% e 7,8 µg/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 µg/mL. Em ambas as ocasiões a paciente foi tratada com o azul de metileno.