

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 continua 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%¹ 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 exosanguíneo-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 glutathione 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 subseqüentes, acima de 30% e com sinais de hemólise. Recuperou-se completamente após cuidados intensivos, cuja terapêutica constou 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 gastrointestinal. 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 gastrointestinal, 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.