



FARESI

FACULDADE DA REGIÃO SISALEIRA

**FACULDADE DA REGIÃO SISALEIRA
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

GEOVANA ARAÚJO DA SILVA

**METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA SECUNDÁRIA A INTOXICAÇÃO POR DAPSONA:
Uma Revisão Bibliográfica**

**Conceição do Coité-BA
2023**

GEOVANA ARAÚJO DA SILVA

**METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA SECUNDÁRIA A INTOXICAÇÃO
POR DAPSONA: Uma Revisão Bibliográfica**

Artigo científico submetido à Faculdade da Região Sisaleira como Trabalho de Conclusão de Curso elaborado como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ana Paula de Araújo Oliveira.

**Conceição do Coité-BA
2023**

Ficha Catalográfica elaborada por:
Carmen Lúcia Santiago de Queiroz – Bibliotecária
CRB: 5/1222

S381 Silva, Geovana Araújo da
Metahemoglobinemia adquirida secundária a
intoxicação por dapsona: uma revisão bibliográfica.
/Geovana Araújo da Silva. – Conceição do Coité:
FARESI, 2023.
12f..

Orientadora: Profa. Ana Paula de Araújo Oliveira.
Artigo científico (bacharel) em Biomedicina –
Faculdade da Região Sisaleira (FARESI). Conceição
do Coité, 2023.

1 Biomedicina 2 Metahemoglobinemia.3 Dapsona
4 Metahemoglobinemia. I Faculdade da Região
Sisaleira – FARES. II Oliveira, Ana Paula de Araújo.
III Título.

CDD: 610

METAHEMOGLOBINEMIA ADQUIRIDA SECUNDÁRIA A INTOXICAÇÃO POR DAPSONA: Uma Revisão Bibliográfica

Geovana Araújo da Silva¹. Ana Paula de Araújo Oliveira²

RESUMO

A metahemoglobinemia é uma condição clínica definida pelo aumento da metahemoglobina acima dos seus valores de referências. Essa síndrome pode ocasionar de forma congênitas ou adquiridas. Sendo a última mais comuns e estão associadas por exposições a agentes químicos e drogas com potencial oxidante, a dapsona tem sido citada como uma das principais drogas causadoras da metahemoglobinemia. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo explicar a fisiopatologia da metahemoglobinemia; demonstrando a ação da dapsona no desenvolvimento da metahemoglobinemia, descrevendo seus sintomas e tratamento. Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura realizada no período de 2018 a 2023, que utilizou as bases de dados Scielo e Pubmed com o uso dos seguintes descritores: “Metahemoglobinemia induzida por dapsona” AND “Dapsone-induced methemoglobinemia”. A partir dos critérios de elegibilidade, foram designados 13 artigos para elaboração deste trabalho. Desta forma, conclui-se com este estudo que a dapsona é uma causa relevante de metahemoglobinemia adquirida sendo, portanto, importante a suspensão em virtude dos achados no exame físico e complementar, visando um diagnóstico precoce.

Palavras-chave: **“Metahemoglobinemia”** **“Dapsona”**
“Metahemoglobinemia”

ABSTRACT

Methemoglobinemia is a clinical condition defined by an increase in methemoglobin above its reference values. This syndrome can be congenital or acquired. As the latter is more common and is associated with exposure to chemical agents and drugs with oxidizing potential, dapsona has been cited as one of the main drugs that cause methemoglobinemia. In this sense, the present study aimed to explain the pathophysiology of methemoglobinemia; demonstrating the action of dapsona in the development of methemoglobinemia, describing its symptoms and treatment. This is a literature review carried out from 2018 to 2023, which used the Scielo and Pubmed databases with the use of the following descriptors: “Dapsone-induced methemoglobinemia” AND “Dapsone-induced methemoglobinemia”. Based on the eligibility criteria, 13 articles were designated for the preparation of this work. Thus, this study concludes that dapsona is a relevant cause of acquired methemoglobinemia, therefore, it is

¹ Discente do curso de Biomedicina. Faculdade da Região Sisaleira – FARESI.
Geovana.silva@faresi.edu.br

² Docente do curso de Biomedicina. Faculdade da Região Sisaleira – FARESI.
Anapaulaoliveira@faresi.edu.br

important to discontinue it due to the findings in the physical and complementary examination, aiming at an early diagnosis.

Keywords: “**Methemoglobinemia**” “**Dapsone**” “**Methahemoglobinemia**”

1. INTRODUÇÃO

A metahemoglobina (MetHb) é caracterizada pela presença da oxidação do ferro presente na hemoglobina do estado ferroso (Fe^{2+}) para o estado férrico (Fe^{3+}). Essa condição resulta na incapacidade de se ligar ao oxigênio, ligando-se rapidamente com diversos ânions. (COLLETI *et.al*, 2020).

A metahemoglobina praticamente não se regenera naturalmente, mas pode ser convertida novamente em hemoglobina pela ação do sistema enzimático das hemácias. Estima-se que 3% de nossa hemoglobina seja oxidada a metahemoglobina a cada dia, já as concentrações mais elevadas definem a condição da Metahemoglobinemia. (VENTURA, ABADÍA, NAVARO, 2019).

Sendo assim, a Metahemoglobinemia é uma condição definida pelo aumento da metahemoglobina acima dos seus valores de referência. Essa síndrome pode ocasionar a forma congênita ou adquirida. Sendo a última mais comum e está associada às exposições a agentes químicos e drogas com potencial oxidante. (PISCIOLARO *et. al*, 2021).

As manifestações clínicas são decorrentes da redução da capacidade de transporte de oxigênio, tendo como substrato a hipóxia tecidual. De um modo geral, a metahemoglobina abaixo de 15% resultará apenas em uma pigmentação acinzentada da pele. Além disso, a anemia torna os pacientes mais suscetíveis à metahemoglobinemia por reduzir a reserva funcional de hemoglobina. (NETO, 2018).

Quando os níveis de metahemoglobina estão acima de 12-15%, há presença de sangue amarronzado e cianose central que não responde ao oxigênio suplementar o que faz com que a cianose seja desproporcional aos sintomas sistêmicos leves. Entretanto, quando os níveis sobem para 20%, a hipóxia como consequência pode causar sintomas neurológicos e cardíacos. Os óbitos são decorrentes de taxas próximas ou superiores a 70%. (NETO, 2018).

A dapsona tem sido citada como uma das principais drogas causadoras da metahemoglobinemia. Isso se deve à N-hidroxilação da dapsona, que produz um derivado da hidroxilamina que é diretamente tóxico para as hemácias. Os metabólitos amina da dapsona têm a capacidade de oxidar o ferro heme, levando à metahemoglobinemia adquirida e à desnaturação da hemoglobina. Esse processo resulta na formação de corpúsculos de Heinz que são posteriormente eliminados pelos macrófagos esplênicos, formando células picadas e células contraídas irregularmente. (KABIR, 2021).

Em vista dessas considerações, o objetivo geral desse trabalho é explicar a fisiopatologia da metahemoglobinemia, tendo como objetivos específicos: Demonstrar a ação da dapsona no desenvolvimento de metahemoglobinemia; descrever os sintomas e tratamento da metahemoglobinemia.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura que utiliza de fonte de dados sobre um tema específico, em uma busca sistematizada, onde identifica, seleciona, avalia e sintetiza as informações coletadas. Podem trazer informações divergentes ou até mesmo iguais, induzindo a futuras análises sobre o tema proposto (SAMPAIO e tal.,2007).

As bases de dados utilizadas para a busca de publicações foram: Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Pubmed. Os descritores utilizados para a busca das publicações foram “Metahemoglobina”, “Metahemoglobinemia” “Dapsona” e “efeitos tóxicos”.

Os critérios de inclusão para a pesquisa de publicações foram: texto completo disponível; publicações realizadas nos períodos de 2018 a 2023 para que se tenha um panorama atual sobre a temática. Já os critérios de exclusão foram: artigos em idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol; estudos que não atendem aos interesses deste estudo; artigos que não se encaixaram na data dentro do limite estabelecido.

Após a utilização dos critérios estabelecidos foram identificados 77 artigos, pós a leitura dos títulos e resumos foram eliminados artigos que não se enquadraram aos métodos de inclusão, tais como o período e à língua, artigos

duplicados, a não disponibilidade online do texto completo. Posteriormente a toda seleção, 13 artigos foram designados para a elaboração deste trabalho.

3. FISIOPATOLOGIA

A hemoglobina (Hb) é uma proteína responsável por transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos. Essa molécula é formada por 4 tipos de cadeias: alfa, beta, gama ou delta. Cada cadeia é composta por um polipeptídeo chamado globina, que está associado com grupo heme, e um anel de protoporfirina IX com um único átomo de ferro no estado ferroso, sendo a única configuração que possibilita a ligação com o oxigênio. (PISCIOLARO *et al.* 2021).

Sendo assim, a metahemoglobina é a forma não funcional da hemoglobina que tem uma parte do ferro do grupo heme oxidado do estado ferroso para o férrico. Conseqüentemente, além da incapacidade da metahemoglobina de se ligar ao oxigênio, a curva de dissociação da hemoglobina parcialmente oxidada se desloca para a esquerda prejudicando também a liberação de oxigênio para os tecidos, além disso, a diminuição de oxigênio nos tecidos decorre em uma acidose metabólica, bem como a mudança da coloração do sangue para marrom-chocolate. (RODRIGUES *et al.* 2019).

Segundo Ventura *et al.* (2019, p.2) pontua que um indivíduo saudável converte 0,5% a 3% da hemoglobina em metahemoglobina por dia. Pode-se dizer que, a taxa de oxidação é aumentada por condições normais, as concentrações mais elevadas definem a condição da Metahemoglobinemia, contudo existem mecanismos enzimáticos que são responsáveis pela redução da metahemoglobina mantendo os níveis séricos abaixo de 0,2%. Nesse sentido, a redução da MetHb ocorre principalmente por duas vias enzimáticas: Redutase de metahemoglobina dependente de NADPH que é capaz de reduzir a MetHb formada sob condições normais e a redutase de metahemoglobina dependente de NADH que é capaz de reduzir sob condições de elevada oxidação da Hb.

Desta forma, a produção excessiva de MetHb, resulta de um desequilíbrio causado pela oxidação excessiva da hemoglobina ou diminuição da atividade da redutase. Além disso, concentrações elevadas de MetHb podem ser causadas por alterações congênitas na síntese e metabolismo de Hb, bem como altas

doses de fármacos oxidantes e azul de metileno que causam desequilíbrio nas reações de oxi-redução. (GOMES, 2018).

3.1 A AÇÃO DA DAPSONA NO DESENVOLVIMENTO DE METAHEMOGLOBINEMIA

A dapsona foi sintetizada em 1908 e suas propriedades antibacterianas foram estudadas no final da década de 1930. Os primeiros resultados de testes de dapsona na hanseníase foram publicados em 1943, e a dapsona oral foi introduzida como tratamento em 1949 por pesquisadores no Brasil, Nigéria, África e Guiana Francesa. Desde então, vários estudos demonstraram a eficácia da dapsona nas doenças inflamatórias da pele. (ANDRADE, 2022).

É o fármaco que requer maior cuidado e atenção dos profissionais de saúde, devido aos efeitos adversos farmacológicos que pode ocasionar. Portanto, nesses casos, o ideal é que essa medicação seja suspensa assim que confirmada a intoxicação para que diante de tal circunstância seja adotado uma nova medida para prosseguir o tratamento. (KABIR, 2021).

Sua ação antibacteriana é inibida pelo ácido para-aminobenzóico (PABA) e por isso o seu mecanismo de ação é similar à classe das sulfonamidas. Ao competir com o ácido para-aminobenzóico, esse medicamento dificulta efetivamente o processo de biossíntese de proteínas. Além disso, também pode funcionar como um inibidor da dihidrofolato redutase. (FUGI, 2019).

A dapsona é metabolizada por duas vias diferentes: nitrogênio (N)-acetilação e N-hidroxilação. A primeira é considerada a principal via de metabolismo da dapsona, resultando na formação de mono-acetil dapsona e diacetil dapsona. Este processo é facilitado pela enzima NAT (N-acetil transferase). A última via envolve isoformas hepáticas do citocromo P450, especificamente CYP3A4, e resulta na formação de metabólitos N-hidroxilados como dapsona hidroxilamina (DDS-NHOH) e mono-acetil dapsona hidroxilamina (MADDS-NHOH). (KABIR, 2021).

Esses metabólitos têm a capacidade de oxidar Fe^{2+} a Fe^{3+} da hemoglobina, levando à formação de metahemoglobina. São esses mesmos metabólitos que causam anemia hemolítica e metahemoglobinemia,

submetendo o corpo ao estresse oxidativo. Observou-se que doses de 200 mg/dia ou superiores são comumente associadas à metemoglobinemia. (KABIR, 2021).

3.2 MANIFESTAÇÕES SINTOMÁTICAS

A sintomatologia clínica da MetHba são indicativos da diminuição da capacidade carreadora de oxigênio e tem como têm como substrato a hipóxia tecidual. Além de caracterizar uma anemia funcional devido a diminuição da reserva funcional de hemoglobina. De modo geral, a metahemoglobina abaixo de 15% leva apenas à hiperpigmentação acinzentada da pele, mas essa condição é frequentemente negligenciada. Acima de 12-15%, observamos sangue marrom "chocolate" e cianose central, que não responde á administração ao oxigênio suplementar e cianose desproporcional com sintomas sistêmicos leves. (FILHO, 2020).

Quando a fração de metahemoglobina ultrapassa 20% a 30%, ocorrem sintomas neurológicos e cardiovasculares (tontura, cefaléia, ansiedade, dispnéia, diminuição do débito cardíaco, letargia e convulsões). Assim, com valores elevados de metahemoglobina, pode ocorrer redução do nível de consciência, depressão respiratória, choque e óbito. Já os níveis acima de 70% costumam ser fatal. (SCAFF *et. al* 2020).

3.3 AÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE METHB

O tratamento inicial para metahemoglobinemia adquirida é fazer a suspensão do fármaco. Agora os casos mais sintomáticos e com níveis superiores a 30% é indicado o tratamento com a administração intravenosa do azul de metileno (AM) na dose de 1 a 2mg/kg durante 5 minutos, podendo ser necessária a aplicação de doses adicionais, desde que não se ultrapasse 7mg/kg, devido ao seu efeito oxidante os níveis acima de 7mg/kg podem agravar a metahemoglobinemia. (SEPÚLVEDA *et. al*, 2020).

O tratamento com azul de metileno é contraindicado em casos com deficiência de glucose 6 fosfato desigrogenese (G6PD), uma vez que a redução da metahemoglobina pelo azul de metileno depende do NADPH gerado pelo G6PD. (RODRIGUES, LLÁNES, MORALES, 2022).

Após a suspensão da dapsona e o tratamento com azul de metileno os níveis de metahemoglobina começam a se normalizar. A dapsona possui meia-vida longa, graças a circulação êntero-hepática, por isso continua presente no sangue após sua suspensão atribuindo a um efeito rebote. Com associação de cimetidina o tratamento com dapsona poderia prevenir o aparecimento de metahemoglobinemia. (SEPÚLVEDA *et. al*, 2020).

Outra proposta terapêutica é uso de câmara hiperbárica e administração de ácido ascórbico. A câmara hiperbárica mantém oferta de oxigênio adequada até que o nível sérico da metahemoglobina seja reconstituído ao fisiológico. Já utilização de ácido ascórbico é mais utilizada em condições crônicas e genéticas e requer doses elevadas ou um tratamento prolongando. Enquanto o azul de metileno reduz os níveis de metahemoglobina entre 10 a 60 minutos, o ácido ascórbico requer praticamente 24 horas. Sendo assim, o azul de metileno é o tratamento de eleição. (PSICIOLARO *et. al* 2021; VENTURA, ABADÍA, NAVARRO, 2019).

4. CONCLUSÃO

Desta forma, conclui-se com este estudo que a dapsona é uma causa relevante de metahemoglobinemia adquirida sendo, portanto, importante a suspensão em virtude dos achados no exame físico e complementar, visando um diagnóstico precoce. É crucial abordar a metahemoglobinemia prontamente, pois o diagnóstico é simples, mas exigente. Para evitar possíveis repercussões, sejam elas imediatas ou de longo prazo, é necessário examinar minuciosamente o assunto em questão. Considerando as possíveis consequências, é claro que o presente caso pode resultar em impactos significativos na vida do indivíduo e até mesmo na mortalidade.

Neste contexto deve ser reforçada a importância de mais estudos com o propósito de trazer maior segurança à utilização da dapsona, pois esta pode ter seu uso clínico ampliado, além de promover uma melhora na qualidade de vida de pacientes que fazem tratamento de longo prazo com esse fármaco.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Elaine Silva Nascimento. Resistência aos antimicrobianos da hanseníase no Brasil. **Repositorio.unb**, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/44967/1/2022_ElaineSilvaNascimentoAndrade.pdf> Acesso em: 21 jun. 2023.

COLETTI, A.C *et al.* Metemoglobinemia congênita associada a cianose central insuspeita. **hematol transfus cell ther.**2020;**42(S2):S1–S567**, 2020. Disponível em: <<http://www.htct.com.br/pt-pdf-S2531137920308191>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

FILHO, Aluizio Rolim Alves Ferreira *et al.* Dapsona: validação de métodos analíticos para formulações padronizadas na forma farmacêutica cápsula. **Aee.edu.br**, 2020. Disponível em: <<http://repositorio.aee.edu.br/bitstream/aee/10146/1/5%20Preval%C3%Aancia%20e%20fatores%20relacionados%20a%20metemoglobinemia%20em%20indiv%C3%ADduos%20atendidos%20na%20aten%C3%A7%C3%A3o%20b%C3%A1sica%20em%20An%C3%A1polis%2C%20Goi%C3%A1s.pdf>> Acesso em: 16 maio 2023.

FUGI, Tamires Menzanoti. Dapsona: validação de métodos analíticos para formulações padronizadas na forma farmacêutica cápsula. 2019. 113 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alenas, Alenas, MG**, 2019. Disponível em: <<https://btd.unifal-mg.edu.br:8443/bitstream/tede/1348/5/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20Tamires%20Menzanoti%20Fugi.pdf>> Acesso em: 13 jun 2023.

GOMES, Bruno Alexandre Quadros. Alterações oxidativas e inflamatórias induzidas pela dapsona no sangue e no córtex pré-frontal de camundongos: efeitos do ácido alfa-lipóico. **Repositorio do instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (ICB-UFPA)**, 2018. Disponível em: <<file:///C:/Users/Administrativo/Downloads/5-%20ALTERAC%CC%A7O%CC%83ES%20OXIDATIVAS.pdf>> Acesso em: 18 maio 2023.

KABIR, Hasanul *et al.* Dapsone-induced methemoglobinemia-A case report. **Clin Case Rep**, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142417/>>. Acesso em: 25 jun. 2023.

NETO, Rodrigo Antonio Brandão. Dishemoglobinemias. **MEDICINANET**, 2018. Disponível em: <<https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7414/dishemoglobinemias.htm#>>. Acesso em: 30 maio 2023.

PISCIOLARO, Rafael Faria *et al.* Metahemoglobinemia adquirida secundária a intoxicação por nitrito de sódio: relato de caso. **JORNAL BRASILEIRO DE MEDICINA DE EMERGÊNCIA**, 2021. Disponível em: <<https://jbmede.com.br/index.php/jbme/article/view/4/15>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

RODRÍGUEZ, Yadira Tamayo; LLÁNES, Olga M. Agramonte; MORALES, Maydelin Miguel. Importancia clínica del diagnóstico de la metahemoglobinemia: Clinical importance of the diagnosis of methemoglobinemia. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.**, 2022. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v38n3/1561-2996-hih-38-03-e1683.pdf>> Acesso em: 22 maio 2023.

SCAFF, José Elias Rodrigues Souza *et al.* Prevalência e fatores relacionados a metahemoglobinemia em indivíduos da atenção básica de Anápolis-Go. **Brazilian Journal of Development.**, 2020. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/12816/10801>>. Acesso em: 01 jun. 2023.

SEPÚLVEDA, Rodrigo A. *et al.* Metahemoglobinemia, una entidad de diagnóstico complejo. Reporte de un caso. **Rev Med Chile**, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n12/0717-6163-rmc-148-12-1838.pdf>> Acesso em: 24 maio 2023.

VENTURA, M. García; ABADÍA, R. Hernández; NAVARRO, T. Arana. La importancia de la prevención y del diagnóstico de la metahemoglobinemia en la infancia. **Form Act Pediatr Aten Prim.**, 2019. Disponível em: <https://fapap.es/files/639-1821-RUTA/04_Puesta_al_dia_Metahemoglobinemia.pdf> Acesso em: 01 jun. 2023.