



METAHEMOGLOBINÉMIA INDUZIDA POR COMPOSTOS ANÍLICOS

INDUCED METHEMOGLOBINEMIA FROM ANILINE COMPOUNDS

Ângelo Jesus^{1,2*}

¹ Núcleo de Investigação em Farmácia; Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA); Escola Superior de Tecnologia da Saúde (ESTSP), Instituto Politécnico do Porto (IPP), Porto, Portugal.

² Centro de Investigação em Educação (CIEd), Instituto de Educação da Universidade do Minho, Braga, Portugal;

* Autor para correspondência e-mail: acj@eu.ipp.pt

Recebido em 18/08/2011, Aceito em 14/12/2011.

RESUMO: A metahemoglobinémia é uma condição clínica originada pela conversão excessiva da hemoglobina em metahemoglobina, traduzindo-se numa incapacidade de transportação do oxigénio molecular. A metahemoglobina é formada quando o ião ferro da molécula heme é oxidado do estado ferroso para o estado férrico. Esta transformação implica uma diminuição da capacidade de transporte do oxigénio aos tecidos. A metahemoglobinémia pode classificar-se em hereditária e adquirida. O presente relato, descreve uma situação de metahemoglobinémia induzida (adquirida) por compostos anílicos, presentes em graxas de sapatos, num indivíduo do sexo masculino, militar e com idade compreendida entre os 23 e 26 anos. O indivíduo deu entrada no serviço de urgência com um quadro de ansiedade, cianose e fraqueza generalizada. Após o diagnóstico, foi estabelecido tratamento IV com Azul de Metileno. Devido à pronta actuação clínica, não houve registo de sequelas.

PALAVRAS CHAVE : Azul de Metileno, Cianose, Hemoglobina, Metahemoglobina.

ABSTRACT: Methaemoglobinaemia is a clinical condition caused by excessive conversion of hemoglobin into methemoglobin, which is unable to bind and transport molecular oxygen. The methemoglobin is formed when iron ion from the heme molecule is oxidized from the ferrous to the ferric state. This transformation implies a decreased ability to transport oxygen to tissues. Methemoglobinemia can be classified as hereditary or acquired. This report describes a situation of methaemoglobinaemia induced (acquired) by aniline compounds present in shoe polish, in a male individual from the military, aged between 23 and 26 years. The patient was admitted to the emergency room with symptoms of anxiety, cyanosis, and generalized weakness. After the diagnosis, treatment was established with IV methylene blue. Thanks to the prompt clinical action, there were no reports of long term injuries.

KEYWORDS: Methylene Blue, Cyanosis, Hemoglobin, Methemoglobinemia

INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína plasmática presente nas hemácias. É constituída por duas cadeias alfa e duas cadeias beta, sendo que cada uma contém um grupo heme. Em cada grupo heme existe um íon de ferro no estado ferroso (Fe^{2+}), pois é esta a única configuração electrónica que possibilita a ligação ao O_2 (1)(2). O transporte de oxigénio depende da manutenção da hemoglobina intracelular no estado ferroso. Quando a hemoglobina é oxidada a metahemoglobina, o íon ferro do

grupo heme passa ao estado férrico (Fe^{3+}) e é incapaz de ligar-se ao oxigénio. As hemácias normais contêm menos de 1% de metahemoglobina(3). Uma pequena quantidade de hemoglobina sofre auto-oxidação à medida que envelhecem provavelmente pela dissociação do anião superóxido da oxiemoglobina (figura 1 - [1]). Em condições normais, a metahemoglobina formada é reduzida pela reacção apresentada em [2] e o citocromo b_5 reduzido (Cit b_5 Red) é regenerado pela metahemoglobina reductase[3].

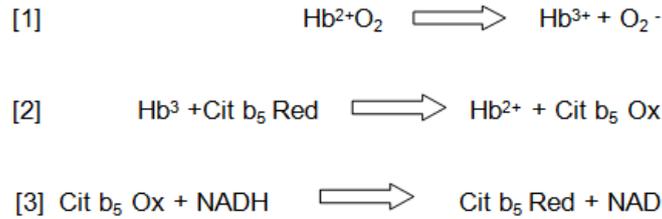


Figura 1. Reacções representativas associadas à oxidação-redução da hemoglobina

Assim sendo, pode inferir-se que a metahemoglobinémia é uma condição clínica originada pela conversão excessiva da hemoglobina (ou quando a hemoglobina é oxidada em uma velocidade maior que a capacidade enzimática normal para a sua redução) em metahemoglobina, que é incapaz de ligar-se e transportar oxigénio molecular. Devido às relações de afinidade entre os diferentes grupos heme, a existência de um só grupo férrico na molécula de hemoglobina é suficiente para só por si impedir a libertação do oxigénio dos restantes grupos ferrosos do tetrâmero(4). Órgãos com maiores necessidades de oxigénio como o SNC e os Sistema Circulatório são os primeiros a manifestar toxicidade(1)(5). A metahemoglobinémia pode classificar-se em hereditária e adquirida. A primeira decorre da presença de uma das hemoglobinas M ou da deficiência da metahemoglobina redutase. Estes distúrbios herdados são clinicamente leves, ao passo que a metahemoglobinémia induzida por fármacos ou toxinas pode ser perigosa para a vida do indivíduo(5)(6). Neste caso estamos na presença de uma metahemoglobinémia adquirida ou induzida. Entre as substâncias e toxinas, cuja a exposição pode originar metahemoglobinémia destacam-se Anilina,

Benzocaína, Cloratos, Cloroquina, Dapsona, Nitratos, Nitritos, Nitrofenol, Fenazopiridina, Primaquina, Nitroprussiato de sódio e 4-dimetilaminofenol(5)(7)(8). Actualmente são poucos os produtos que contêm estas substâncias em quantidades suficientes para causar metahemoglobinémia a não ser que a pessoa seja muito susceptível. De forma similar ao que acontece para outras doenças, os indivíduos heterozigóticos para a deficiência da metahemoglobina redutase, possuem uma probabilidade muito maior de desenvolver metahemoglobinémia(6)(3). Assim o grau de metahemoglobinémia depende não só da dose do tóxico mas também da susceptibilidade do indivíduo. No caso em questão a intoxicação deu-se provavelmente aos compostos anílicos que se encontram nas tintas e graxas para sapatos (5)(9). A anilina é volátil, mas a sua solubilidade varia consoante o pH do meio onde se encontra. Como base que é, a pH ácido está ionizada e é hidrossolúvel, e a pH básico é electricamente neutra e é lipossolúvel. Logo a anilina é bem absorvida por via oral, dérmica ou inalatória(10). Os sinais e sintomas da metahemoglobinémia variam de acordo com a percentagem de metahemoglobina e

consequente diminuição da oxigenação, assim como é apresentado na tabela 1:

Porcentagem de Metahemoglobina	Sintomas
10-20%	Não existem sintomas ; Dor de cabeça ligeira; Cianose ligeira
20-30%	Dor de cabeça; Fraqueza; Cianose ligeira; Taquicardia
30-50%	Náuseas; Cianose acentuada; Ansiedade; Dores no peito; Arritmias; Dispneia; Confusão.
Acima dos 60 %	Perda dos sentidos; Cianose acentuada; Convulsões.
Próximo dos 80%	Perigo de vida.

Tabela :1 – Manifestações clínicas da metahemoglobinemia segundo as concentrações de metahemoglobina(1)(4)(6).

APRESENTAÇÃO DO CASO E DIAGNÓSTICO

Militar no activo, com idade compreendida entre os 23 e os 26 anos, dá entrada na urgência de um hospital militar regional, apresentando cianose marcada, náuseas, fraqueza generalizada e manifestando alguma ansiedade. O exame médico não revelou arritmias, taquicardia ou dispneia. A cianose é o sintoma mais evidente neste caso, contudo existem várias situações que podem causar cianose nomeadamente(1):

- Situações próximas do afogamento
- Pneumo ou cardiopatia
- Falta de oxigénio no ar inspirado

- Incapacidade de fixar o oxigénio

Poderia ter sido realizada uma oximetria para comprovar a presença de uma metahemoglobinemia, mas o exame mais prático e rápido passa pela verificação do comportamento de uma amostra de sangue do indivíduo ao ar(7)(8)(9). Quando se trata de metahemoglobinemia o sangue adquire uma tonalidade de castanho semelhante a chocolate. Foi também este o procedimento tomado com o nosso paciente, embora segundo a prática médica a metahemoglobinemia deva ser considerada em qualquer doente cianótico que não apresente cardio ou pneumopatias(1)(4).

TRATAMENTO

O tratamento instituído baseou-se na administração de oxigênio e também administração intravenosa da azul de metileno. O tratamento com azul de metileno está indicado para a metahemoglobinemia devida a qualquer fármaco ou agente químico que cause oxidação da hemoglobina e pode ser usado no tratamento de envenenamentos com ferrocianetos, cobre bivalente, cromatos, cloratos, quinonas, nitratos, corantes com alto potencial redox (como as anilinas)(6)(11). Em baixas concentrações, o azul de metileno aceita electrões do NADPH-dependente da metahemoglobina reductase sendo então reduzido a leucoazul de metileno o qual, por seu turno, rapidamente reduz a metahemoglobina a hemoglobina(11). Contudo a metahemoglobinemia devida a anomalias estruturais da hemoglobina não responde a este fármaco(7)(3). O azul de metileno presente no mercado português apresenta-se sob a forma de solução injectável a 1% em embalagens de 1, 6, 12, 100 ampolas de 20ml. O azul de metileno é assim efectivo no tratamento das metahemoglobinemias induzidas e nas hereditárias devidas a deficiências enzimáticas. A posologia indicada para casos como este consiste na injeção IV (nunca por via SC ou IT) de 1-4mg de azul de

metileno por kg de peso corporal de uma solução a 1% durante mais de 5 minutos e repetir a dose passado uma hora se necessário. O paciente em questão recebeu uma administração IV de 2mg/ Kg de peso, não sendo necessária nova administração passada a primeira hora. O facto deste medicamento ser usado como antídoto não implica que não possa estar associado a situações de toxicidade. Aliás, e ironicamente, o azul de metileno pode causar metahemoglobinemia assim como hemólise(12). Os grupos de risco na administração deste fármaco serão os recém nascidos, idosos, indivíduos com insuficiência renal ou na deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase (a ausência desta enzima pode levar á anemia hemolítica)(12). No que respeita aos efeitos secundários, o azul de metileno é conhecido por tornar a urina azul-esverdeada, pode igualmente causar hipotensão e arritmias cardíacas embora estas desordens sejam relativamente raras. O nosso paciente apenas apresentou cor azulada da urina algumas horas após o tratamento. A falta de oxigenação nos órgãos, decorrentes de um estado de metahemoglobinemia prolongado, pode originar lesões irreversíveis particularmente graves quando o SNC é atingido(1)(5)(7). Contudo o nosso paciente, por se ter apresentado

rapidamente aos cuidados médicos, não sofreu qualquer tipo de seqüela visível.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora seja uma situação clínica pouco comum, a metahemoglobinemia é uma situação que deve merecer a imediata atenção do clínico. Sendo um militar de baixa patente e considerando a historial médico disponível, suspeitou-se intoxicação por compostos presentes em graxa para sapatos/botas. Neste caso assumiu-se que poderá ter ocorrido uma absorção cutânea (predominante), uma vez que o sujeito não usou luvas ao engraxar as

botas, assim como uma possível absorção inalatória. Perante os dados recolhidos, e na impossibilidade de analisar a graxa para sapatos ou a sua composição, apenas se pode inferir que o indivíduo em questão apresentava uma maior susceptibilidade para esta patologia. Contudo, alarmado pelos sinais de cianose, náuseas e fraqueza generalizada o paciente apresentou-se rapidamente no serviço de urgência e sabendo-se que não havia indicações de pneumo ou cardiopatia foi facilmente diagnosticada uma metahemoglobinemia induzida, sendo possível iniciar rapidamente o tratamento com azul de metileno IV e desta forma prevenir sequelas graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. 16th ed. McGraw-Hill Professional; 2004.
2. Wilburn-Goo D, Lloyd LM. When patients become cyanotic: acquired methemoglobinemia. J Am Dent Assoc. 1999 Jun;130(6):826-31.
3. Rehman HU. Methemoglobinemia. West J Med. 2001 Sep;175(3):193-6.
4. Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, Kipps T, Seligsohn U, Prchal J. Williams Hematology, Seventh Edition. 7th ed. McGraw-Hill Professional; 2005.
5. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Drug- and chemical-induced methaemoglobinaemia. Clinical features and management. Med Toxicol. 1986 Aug;1(4):253-60.
6. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. Am. J. Hematol. 1993 Jan;42(1):7-12.

7. Ferrer Gómez C, Torregrosa Martínez JC, Sanchís Mínguez C, Gimeno Campos MJ. Severe methemoglobinemia due to aniline intoxication. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2008 Jan;55(1):53-5.
8. Conroy JM, Baker JD, Martin WJ, Bailey MK, Dorman BH. Acquired methemoglobinemia from multiple oxidants. South. Med. J. 1993 Oct;86(10):1156-9.
9. Kulkarni BS, Acharya VN, Khanna RM, Nath S, Mankodi RP, Raghavan P. Methemoglobinemia due to nitro-aniline intoxication. Review of the literature with a report of 9 cases. J Postgrad Med. 1969 Oct;14(4):192-200.
10. Kearney TE, Manoguerra AS, Dunford JV. Chemically induced methemoglobinemia from aniline poisoning. West J Med. 1984 Feb;140(2):282-6.
11. Greenberg M. Methylene Blue: Fast-Acting Antidote for Methemoglobinemia. Emergency Medicine News. 2001;23(9).
12. Monico S.P.A. Folheto Informativo, Azul de Metileno Solução injectável.