

Prevalência e fatores relacionados a metahemoglobinemia em indivíduos da atenção básica de Anápolis-Go**Prevalence and factors related to metahemoglobinemia in individuals in primary care of Anápolis-Go**

DOI:10.34117/bjdv6n7-153

Recebimento dos originais: 12/06/2020

Aceitação para publicação: 08/07/2020

José Elias Rodrigues Souza Scaff

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil

E-mail: jescaff1000@gmail.com

Gabriel Gonçalves Rezende Oliveira

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil

E-mail: goncagabrielro@gmail.com

Aluizio Rolim Alves Ferreira Filho

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil

E-mail: aluizioxvi@gmail.com

Luiz Guilherme Roriz de Amorim Marques

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil

E-mail: luizg__@hotmail.com

Luiz Otávio Vilela Rebouças

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil

E-mail: luiz.reboucas21@gmail.com

Samir Antonio Madi Filho

Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil

E-mail: samirmadifilho9@gmail.com

José Laerte Rodrigues da Silva Júnior

Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA
Endereço: Av. Universitária - Cidade Universitária, CEP: 75075-010, Anápolis-GO, Brasil
E-mail: joselaertejr@gmail.com

RESUMO

Introdução: A metemoglobinemia é uma enfermidade de grande importância devido a sua sintomatologia inespecífica e a consequências potencialmente fatais. Todavia, no Brasil, sua prevalência ainda não foi descrita na atenção primária, inviabilizando estratégias da saúde pública para identificação e a realização de diagnóstico precoce. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e fatores relacionados a metemoglobinemia, utilizando um CO-oxímetro de pulso, em pacientes de Unidades Básicas de Saúde do município de Anápolis - GO. **Metodologia:** Foram incluídos 482 pacientes, acima de 18 anos, que estavam realizando consultas ambulatoriais na atenção básica da cidade de Anápolis-GO entre agosto a outubro de 2016. Os indivíduos responderam um questionário sobre dados socio-demográficos e tiveram medidas suas taxas de carboxiemoglobina, metahemoglobina e oxi-hemoglobina. **Resultados:** Utilizando-se a definição de metemoglobinemia quando a metemoglobina (MetHbA) > 1%, a prevalência de metahemoglobinemia nos pacientes na atenção básica foi de 16%. Observou-se correlação negativa entre a saturação de oxigênio e a concentração de metahemoglobina (coeficiente: -0,30; $p < 0,0001$) e correlação positiva entre a concentração de monóxido de carbono e a concentração de metahemoglobina (coeficiente: 0,14; $p = 0,002$). A regressão logística multivariada demonstrou que a saturação de oxigênio, OR:0,49; IC 95% 0,40-,60; $p < 0,0001$ e a concentração de monóxido de carbono OR:1,27; IC 95% 1,13-1,43; $p = 0,001$ predizem a presença de metahemoglobinemia. **Conclusão:** Foi identificada prevalência considerável (16%) de metemoglobinemia nos pacientes da atenção básica. São fatores relacionados a presença de metemoglobinemia a redução da saturação de oxigênio e o aumento da concentração de monóxido de carbono.

Palavras-chave: Metemoglobinemia; Metemoglobina; CO-oxímetro; Atenção Primária.

ABSTRACT

Introduction: Methemoglobinemia is a disease of great importance due to its non-specific symptoms and the potentially fatal consequences. However, in Brazil, its prevalence has not yet been detected in primary care, making public health strategies for identification and early diagnosis impossible. **Objective:** evaluate the prevalence and factors related to methemoglobinemia, to use a pulse CO-oximeter in patients of Basic Health Units in the city of Anápolis - GO. **Methodology:** 482 patients, over 18 years old, who were undergoing outpatient consultations in primary care in the city of Anápolis-GO, between August and October 2016 were included. Users answer a questionnaire on socio-demographic data and measures of carboxyhemoglobin, methemoglobin and oxyhemoglobin. **Results:** Using a definition of meta-hemoglobinemia when a meta-hemoglobin (MetHbA) > 1%, the prevalence of meta-hemoglobinemia in primary care patients was 16%. There was a negative correlation between oxygen saturation and methaemoglobin concentration (coefficient: -0.30; $p < 0.0001$) and a positive correlation between carbon monoxide concentration and methaemoglobin concentration (coefficient: 0.14 ; $p = 0.002$). A multivariate logistic regression showing that oxygen saturation, OR: 0.49; 95% CI 0.40-, 60; $p < 0.0001$ and the concentration of carbon monoxide OR: 1.27; 95% CI 1.13-1.43; $p = 0.001$ predict the presence of methaemoglobinaemia. **Conclusion:** A minimum prevalence (16%) of methemoglobinemia was identified in patients with primary care. These are factors related to the presence of methemoglobinemia, reduced oxygen saturation and increased concentration of carbon monoxide.

Key-words: Methemoglobin; Methemoglobinemia; CO-oximeter Primary; Health Care.

1 INTRODUÇÃO

A metemoglobinemia é uma condição clínica causada pelos aumentos das concentrações séricas dos níveis de metemoglobina (MetHbA). Essa condição pode ser diagnosticada quando os níveis séricos de MetHbA estão superiores a 1%. Essa síndrome pode ocorrer por alterações congênitas no metabolismo ou na síntese de Hb ou adquiridas, em casos de desequilíbrio entre as reações de redução e de oxidação, induzidas por diversos agentes oxidantes ou por situações patológicas como sepse e crises falcêmicas (RODRIGUES, VIEIRA, RODRIGUES, 2011; DAVID et al., 2018).

As manifestações clínicas são decorrentes da redução da capacidade de carrear oxigênio, tendo como causa base a hipóxia tecidual, assim como outras anemias funcionais. Além de se enquadrar em uma anemia funcional pela quantidade excessiva de metahemoglobina que não carrega oxigênio, outros tipos de anemias podem agravar ainda mais os sintomas apresentados por estes pacientes ao diminuir a reserva funcional de hemoglobina (LEE, FERGUNSON, 2010; PRCHAL et al., 2014; DAVID et al., 2018).

Quando a fração de metahemoglobina (fMetHbA) sanguínea fica acima de 12% a 15%, pode-se observar sangue marrom, descrito como "cor de chocolate", e cianose central irresponsiva a oxigenoterapia. Sintomas neurológicos e cardiovasculares surgem quando a fMetHbA ultrapassa 20 a 30%, esses sintomas incluem vertigem, cefaleia, ansiedade, síndromes de baixo débito cardíaco, sonolência, dispneia. Com o progressivo aumento dessa fração no sangue, há piora do nível de consciência, depressão respiratória, choque e, por fim, óbito. A morte é o resultado em frações que estão próximas ou que superam 70% (LEE, FERGUNSON, 2010; PRCHAL et al., 2014; DAVID et al., 2018). Uma anamnese correta é a chave para conduzir o diagnóstico precoce de um quadro de metemoglobinemia. A avaliação sobre o uso de medicamentos pelos pacientes é muito importante, uma vez que anticonvulsivantes, antimaláricos, antibióticos e até hipoglicemiantes orais são agentes capazes de oxidar o ferro da hemoglobina fisiológica, aumentando os níveis da MetHb. As principais características que devem ser investigadas dessa patologia são: cianose, fadiga, taquicardia, além de quadros anêmicos em casos mais severos (MELLO, 2015). O fato da oximetria de pulso não captar a hemoglobina na sua forma oxidada é um dos empecilhos da avaliação clínica. No entanto, um CO-oxímetro de pulso é capaz de detectar de forma não invasiva a metahemoglobina, sendo classificado como padrão ouro para o diagnóstico não invasivo (BRITO et al., 2017; STACK, 2017).

A dificuldade observada no diagnóstico de metemoglobinemia ocorre pelo fato de ser um quadro que, na maioria das vezes, é assintomático em níveis de até 10 a 15% de fMetHbA e, mais silencioso ainda, pela resistência fisiológica, em pacientes com deficiência heterozigótica, diferentemente dos homozigóticos que sofrem de graves sintomatologias clínicas. Com isso, os

quadros diagnosticados são de urgências e emergências já complicadas com risco de sequelas e morte. Além de medicamentos, são fatores de riscos para MetHba na comunidade, a alimentação abusiva de enlatados com excesso de conservantes, contato com águas não tratadas e contaminadas por nitritos e nitratos, histórico de intoxicação por fumaça automotiva, infecções intestinais e tabagismo (PAHADIYA et al., 2016). Como não há publicação nacional que descreveu a prevalência da metemoglobinemia na atenção básica, o objetivo do estudo foi avaliar a prevalência e fatores relacionados a metemoglobinemia, utilizando um CO-oxímetro de pulso, em pacientes de Unidades Básicas de Saúde do município de Anápolis-GO.

2 METODOLOGIA

Pesquisa desenvolvida por um subprojeto da pesquisa “Medida da concentração de monóxido de carbono pela CO-oximetria de pulso em uma população ambulatorial da atenção básica” realizado de acordo com as boas práticas clínicas e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Anápolis-CEP/UniEVANGÉLICA, sob o número 1667639.

Foi feito um estudo de corte transversal para verificar, pela CO-oximetria de pulso, a concentração sanguínea de monóxido de carbono em uma população ambulatorial, com pacientes com 18 anos ou mais, entre agosto a outubro de 2016 foram considerados elegíveis e convidados a participar do estudo, atendida em 7 Unidades Básicas de Saúde do Município de Anápolis. São elas: Dr. Ilion Fleury, Bairro de Lourdes, Boa Vista/São Carlos, Filostro, Recanto do Sol, Santa Maria e Jardim das Américas 3ª Etapa.

Os dados foram analisados com o programa Stataversion 13.1 (StataCorp, Texas, USA), atribuindo-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). A normalidade dos dados foi avaliada com o teste de Shapiro-Wilk. Como os dados não apresentaram distribuição normal, foram descritos utilizando-se proporções, mediana e intervalo interquartil (IQR). Para comparação entre medianas foi utilizado o teste de Wilcoxon. O teste χ^2 , ou o teste de Fisher, quando adequado, foi utilizado para variáveis dicotômicas. Utilizou-se a análise de correlação para estudar o comportamento conjunto das variáveis quantitativas, utilizando o coeficiente de correlação (r) de Spearman. Foram calculadas as estimativas de risco relativo (*odds ratio*) não ajustadas da associação entre a presença de metemoglobinemia (variável dependente) e cada possível variável preditora, com intervalo de confiança de 95%. Todas as variáveis predictoras pela análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para avaliar a associação entre o desfecho (presença de metemoglobinemia, variável dependente) e as variáveis independentes concentração de monóxido de carbono e saturação de oxigênio para o ajuste das Odds ratios.

Foram critérios de inclusão indivíduos do sexo masculino ou feminino com 18 anos ou mais que preencham e aceitem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e critérios de exclusão foram fatores que influenciam a análise da taxa de metemoglobinemia: doença brônquica, asma ou DPOC (níveis mais baixos de metemoglobina em asmáticos) e diabetes mellitus (demonstração in vitro da menor capacidade do eritrócito do diabético formar metemoglobina mediada por dapsona), impossibilidade de se obter medidas da saturação pelo CO-oxímetro ou de obter todas as informações do instrumento de coleta de dados (COLEMAN, SIMPSON, JACOBUS, 1994; NAPLES et al., 2015).

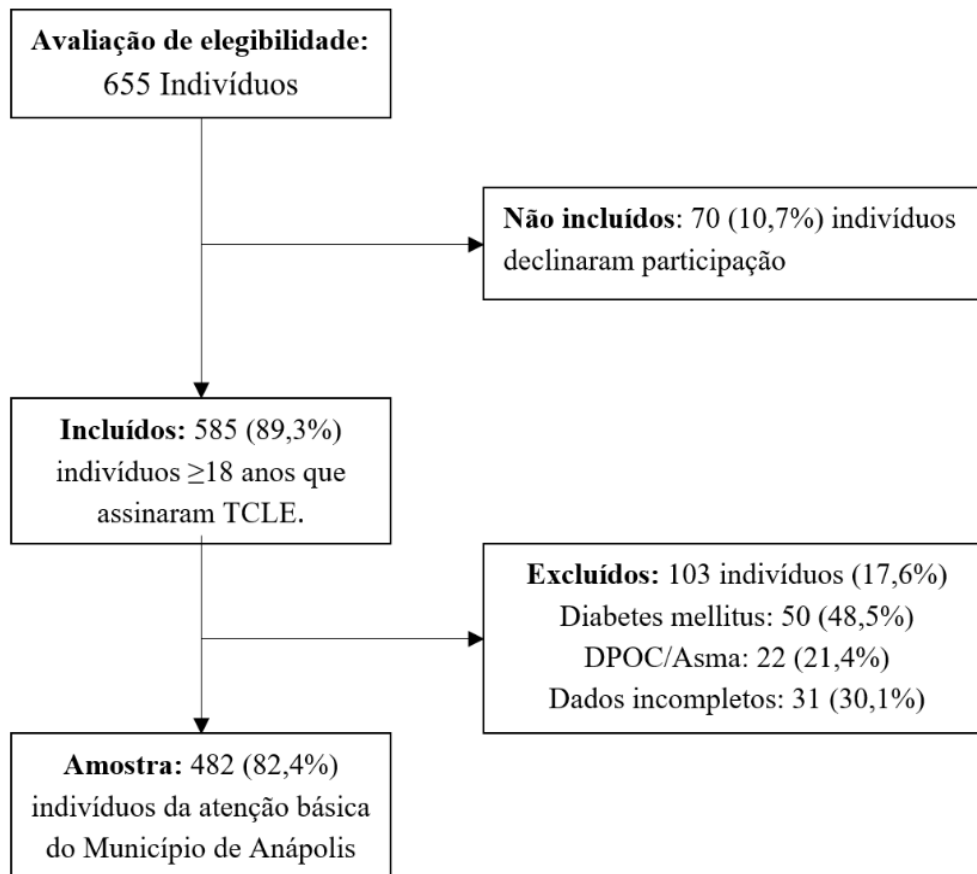
O cálculo do tamanho da amostra foi realizado estimando a proporção da população com precisão absoluta especificada ($n = z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)/d^2$), ao nível de confiança de 95% e com precisão absoluta de 5% para mais ou para menos, seria necessária uma amostra mínima de 402 indivíduos (LWANGA, LEMESHOW, 1991).

Definiu-se como presença de metemoglobinemia níveis sanguíneos de MetHb superiores a 1% (NASCIMENTO et al., 2008; DAVID et al., 2018) e utilizou-se os critérios do *Eurobarometer on Tobacco Survey* para classificação de tabagismo. Em relação à prática de atividade física, os indivíduos que responderam que sempre ou frequentemente realizam atividades físicas foram considerados ativos, e os que disseram que nunca, raramente ou às vezes em relação a prática de exercícios foram classificados como não ativos (EUROPEAN COMMISSION, 2009; FREIRE et al., 2014).

3 RESULTADOS

Foram considerados elegíveis e convidados para participarem do estudo 665 indivíduos. Destes, 482 compuseram a amostra de estudo após aplicação dos critérios de exclusão. O Fluxograma 1 descreve o fluxo para seleção dos participantes.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos participantes.



Os indivíduos apresentaram mediana de idade de 44 anos (IQR 31-55), com predominância do sexo feminino 61,2% (295/482), com IMC normal (25,2 Kg/m²), de baixo nível sócio-econômico (mediana de 2 salários mínimos, IQR 1-3), pardos (52,7%) e não tabagistas (45,9%) (Tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos grupos com e sem metahemoglobinemia, na atenção básica de Anápolis, Goiás, entre agosto de 2016 a janeiro de 2017.

	Todos Indivíduos n=482 (100%)	Metahemoglobinemia		<i>p</i>
		Sim n=77 (16%)	Não n=405 (84%)	
Sexo feminino	295 (61,2%)	41 (53,3%)	254 (62,7%)	0,12
Idade (anos)	44 (31-55)	50 (33-59)	44 (30-54)	0,07
IMC (kg/m ²)	25,2 (22,4-27,9)	25,1 (22,3-26,8)	25,2 (22,4-28)	0,50
Branca	168 (34,9%)	34 (44,2%)	134 (33,1%)	0,29
Parda	254 (52,7%)	36 (46,8%)	218 (53,8%)	
Etnia Preta	37 (7,7%)	4 (5,2%)	33 (8,2%)	
Outra	23 (4,7%)	3 (3,9%)	20 (4,9%)	
Indivíduo ativo	100 (20,8%)	11 (14,3%)	89 (22%)	0,13
Renda	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	2 (1,0-3,0)	0,24
Tabagista	106 (22)	23 (29,9)	83 (20,5)	0,09

Ex-tabagista	96 (19,9)	19 (24,7)	77 (19)	
Não tabagista	221 (45,9)	29 (37,7)	192 (47,4)	
Tabagista passivo	59 (12,2)	6 (7,7)	53 (13,1)	
PAM	93,3 (86,7-93,3)	93,3 (90,0-96,7)	93,3 (86,7-93,3)	0,26
Frequência respiratória*	14 (11-16)	13 (11-16)	14 (11-17)	0,17
Saturação O ₂ (%)	97,0 (96-98)	96,0 (95-97)	97,0 (97-98)	<0,0001
Carboxihemoglobina (CO) %	2,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0-5,0)	2,0 (1,0-4,0)	0,003

Legenda: Dados apresentados como n (%), mediana (intervalo interquartil: p25; p75) †; CO: monóxido de carbono; IMC: índice de massa corpórea, PAM: pressão arterial média; *: contada em um minuto. Utilizado o teste de Wilcoxon (pois variáveis sem distribuição normal) e χ^2 ou teste exato de Fisher, quando indicado, para variáveis categóricas.

Em relação às características demográficas e clínicas, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto em relação a taxa de saturação de oxigênio, que foi significativamente menor no grupo com metahemoglobinemia ($p < 0,0001$) e em relação a taxa de carboxihemoglobina que foi significativamente maior no grupo com metahemoglobinemia ($p = 0,003$). Sendo considerado como valor de referência para o diagnóstico dessa patologia, valores de fMetHb $> 1\%$ (Tabela 1 e Figuras 2 e 3).

Figura 3 – Concentração de monóxido de carbono medida por co-oximetria nos grupos com e sem metahemoglobinemia na atenção básica de Anápolis, Goiás, entre agosto de 2016 a janeiro de 2017.

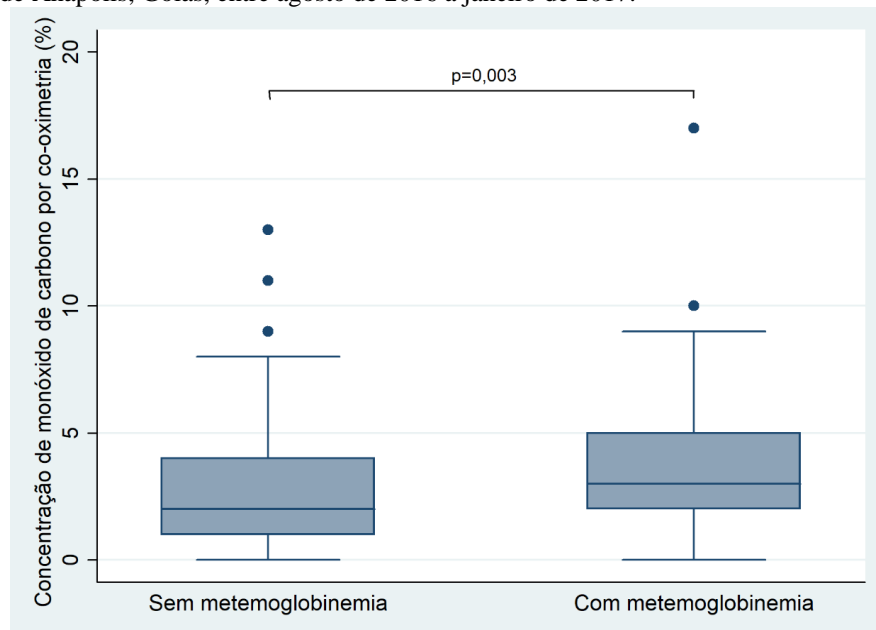
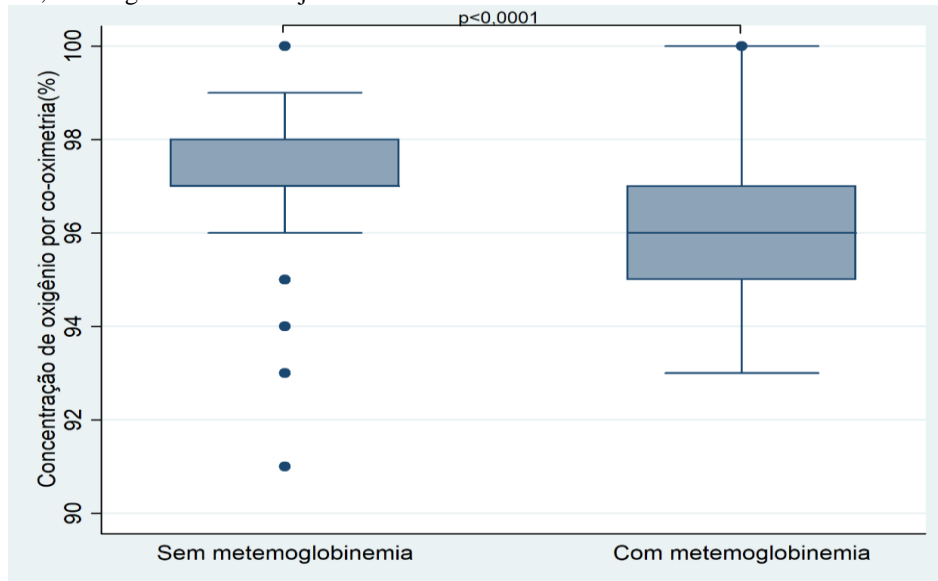


Figura 4 – Saturação de oxigênio medida por co-oximetria nos grupos com e sem metahemoglobinemia na atenção básica de Anápolis, Goiás, entre agosto de 2016 a janeiro de 2017.



Observou-se correlação negativa entre a saturação de oxigênio e a concentração de metahemoglobina medida por co-oximetria (coeficiente $-0,30$; $p < 0,0001$) e correlação positiva entre a concentração de monóxido de carbono e a concentração de metahemoglobina medida por co-oximetria (coeficiente $0,14$; $p = 0,002$).

A regressão logística univariada demonstrou que a saturação de oxigênio, OR:0,51; IC 95% 0,42-0,63; $p < 0,0001$ e a concentração de monóxido de carbono OR:1,20; IC 95% 1,08-1,33; $p = 0,001$ predizem a presença de metahemoglobinemia. A regressão logística multivariada utilizando as duas variáveis demonstrou que ambas são preditoras independentes da presença de metahemoglobinemia (Tabela 2).

Tabela 2: Regressão logística multivariada para avaliar o valor preditivo da saturação de oxigênio e da concentração de monóxido de carbono para a presença de metahemoglobinemia.

Variáveis	OR ajustado	IC 95%	p
Saturação de oxigênio (%)	0,49	0,40 – 0,60	<0,0001
Concentração de COHb (%)	1,27	1,13 – 1,43	<0,0001

Legenda: IC: intervalo de confiança. OR: odds ratio.

4 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo é a descrição da prevalência de metahemoglobinemia em uma população ambulatorial no Brasil (16%), já que é uma doença com prevalência de difícil

estimativa, pois casos leves provavelmente são subdiagnosticados (NASCIMENTO et al., 2008). A inexistência de outras literaturas que abordem a patologia estudada na população brasileira foi um obstáculo para estabelecer dados comparativos nacionais, entretanto, não foi fator limitante (CARVALHO et al., 2011).

A prevalência obtida na amostra estudada tem grande possibilidade de corresponder à prevalência da população brasileira pela proximidade dos parâmetros populacionais encontrados nesse estudo - proporção de indivíduos do sexo feminino (61%), faixa etária (50% dos indivíduos entre 31 a 55 anos) e cor da pele (35% brancos) -, com os parâmetros divulgados pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) - proporção de sexo feminino em 57%, faixa etária (43% dos indivíduos entre 30 a 49 anos) e cor da pele, 40% brancos (MENEZES et al., 2015). Nos estudos internacionais analisados (SADEG et al., 2008; IMANI et al., 2019), os valores de prevalência de metahemoglobinemia nas respectivas populações foram todos maiores do que o encontrado pelo presente estudo.

Não foi observada, nesse estudo, nenhuma relação entre idade ou sexo e metahemoglobinemia, como também não foi observada associação entre o IMC e a presença de metahemoglobina. No entanto, Orlando et al. (2014) associou o excesso de gordura corporal com o aumento das enzimas oxidativas e, conseqüentemente, a um maior nível de metahemoglobina sérica. A demais, foi encontrada, da mesma forma que Nascimento et al. (2008), uma relação inversamente proporcional entre a saturação de oxigênio e à quantidade de metahemoglobinemia, ou seja, quanto maior o nível de MetHb sérico, menores serão os níveis de avaliados de SatO_2 .

Além disso, pôde-se apontar uma possível relação entre os níveis de carboxihemoglobina (COhB) e metahemoglobina (MetHb). No estudo de Hampson e Hauff (2007), o excesso de COHb, encontrado em casos de intoxicação pelo monóxido de carbono (CO), foi fator determinante na diminuição do pH sanguíneo. Além disso, sabendo que a redução do pH contribui para o aumento da taxa de oxidação da hemoglobina, facilitando a formação de MetHb (DAVID et al, 2018), logo explica-se a correlação positiva entre o aumento de COhB e MetHb.

Por fim, não foi observada relação da doença com o tabagismo, mesmo sabendo que o tabagismo apresenta relação direta com a concentração de monóxido de carbono (SILVA, 2005). Dessa forma, esperava-se encontrar associação do tabagismo com a doença, como no estudo de Da Silva et al. (2016) que detectou os níveis séricos de metahemoglobina através de um método espectrofotométrico mais sensível, proposto por Naoum, Radispiel e Moraes (2004). Todavia, como em nosso estudo foi utilizada uma medida menos sensível (não invasiva) para a detecção da doença, a baixa sensibilidade do método ou uma carga tabágica baixa poderiam explicar a ausência de associação do tabagismo com a doença.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo confirma a importância da avaliação da metahemoglobinemia na atenção básica, já que é uma doença de prevalência considerável (16%), que não tinha sido descrita de forma exata na literatura nacional. São fatores relacionados a presença de metemoglobinemia a redução da saturação de oxigênio e o aumento da concentração de monóxido de carbono. Como é enfermidade de diagnóstico relativamente simples (dosagem de MetHb de forma invasiva ou não invasiva), mas potencialmente fatal, é fundamental um reconhecimento precoce, pois existe tratamento eficaz. Dessa forma, este estudo contribui como alerta para os médicos da atenção básica buscarem diagnosticar os pacientes sintomáticos e assintomáticos, prevenindo a evolução da doença e evitando suas piores consequências.

REFERÊNCIAS

- BARAKA, Anis S. et al. Prophylactic methylene blue in a patient with congenital methemoglobinemia. **Can J Anaesth**, v. 52, n. 3, p. 258-61, 2005.
- BRITO, Ana Carolina Poloniato et al. **Performance de um co-oxímetro na identificação do tabagismo: um estudo caso-controle**. 2017.
- CARVALHO, Cláudia et al. Metemoglobinemia: Revisão a Propósito de um Caso. **Arq Med**, Porto, v. 25, n. 3, p. 100-106, 2011.
- COLEMAN, M. D.; SIMPSON, J.; JACOBUS, D.P. Reduction of dapsone hydroxylamine to dapsone during methaemoglobin formation in human erythrocytes in vitro. III: Effect of diabetes. **Biochem Pharmacol**. v. 48, n. 7, p. 1341-7, 1994.
- DA SILVA, João Vitor et al. Determinação de metemoglobina em voluntários fumantes e não fumantes. **J Health Sci Inst**. v. 34, n. 1, p. 38-43, 2016.
- DAVID, Sheba Rani et al. The blood blues: A review on methemoglobinemia. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 9, n. 1, p. 1, 2018.
- European Commission. The Gallup Organization. **Survey on Tobacco**. Analytical report. Flash Eurobarometer 253. Brussels: European Commission; 2009.
- FREIRE, Rafael Silveira et al. Prática regular de atividade física: estudo de base populacional no Norte de Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 20, n. 5, p. 345-349, 2014.
- HAMPSON, Neil B.; HAUFF, Niels M. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture?. **The American journal of emergency medicine**, v. 26, n. 6, p. 665-9, 2008.
- IMANI, F. et al. Prevalence of Abnormal Methemoglobinemia and Its Determinants in Patients Receiving Nitroglycerin During Anesthesia. **Anesth Pain Med**, v. 3; n. 9; p. 3, 2019.
- LEE, Won Suk et al. Naproxen-induced methemoglobinemia in an alcohol-dependent patient. **The American journal of emergency medicine**, v. 32, n. 11, p. 1439, 2014.
- LWANGA, Stephen Kaggwa et al. **Sample size determination in health studies: a practical manual**. 1991.

MELLO, Mauricio Homem de. **N-acetilcisteína e dapsona: avaliação da toxicidade hematológica e bioquímica em ratos Wistar**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2015.

MENEZES, Ana Maria Baptista et al. Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 204-213, 2015.

NAPLES, Robert et al. Carboxyhemoglobin and methemoglobin in asthma. **Lung**, v. 193, n. 2, p. 183-187, 2015.

NASCIMENTO, Tatiana Souza do et al. Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas; v. 58, n. 6, p. 651-664, 2008.

NAOUM PC. RADIESPIEL J, MORAES MS. Dosagem espectrométrica de metemoglobina sem interferentes químicos ou enzimáticos. **Rev Bras Hematol. Hemoter.** v. 26, n. 1, p. 19-22, 2004.

ORLANDO, P et al. High-fat diet-induced met-hemoglobin formation in rats prone (WOKW) or resistant (DA) to the metabolic syndrome: Effect of CoQ10 supplementation. **Biofactors**, v. 40, n. 6, p. 603-9, 2014.

PAHADIYA, Hans Raj et al. The mysterious story of brown blood and high saturation gap. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**, v. 32, n. 4, p. 517-518, 2016.

RODRIGUES DF, VIEIRA FC, RODRIGUES MEF. Metemoglobinemia: etiopatogenia e quadro clínico. - **Revista de Pediatria SOPERJ**, v. 12, n. 1, p. 11-18, 2011.

ROTH, Dominik et al. Accuracy of non invasive multiwave pulse oximetry compared with carboxyhemoglobin from blood gas analysis in unselected emergency department patients. **Annalsofemergency medicine**, v. 58, n. 1, p. 74-79, 2011.

SADEG, M. et al. Drinking water nitrate and prevalence of methemoglobinemia among infants and children aged 1-7 years in Moroccan areas. **Int J Hyg Environ Health**, v. 211, n. 5-6, p. 546 - 54, 2008.

SILVA, M.A.M.R.T. **Efeitos do Tabagismo sobre o sistema cardiovascular: hemodinâmica e propriedades elásticas arteriais**. (Tese) Doutorado em Ciências. Faculdade de Medicina de São Paulo, 2005.