

## Meta-Hemoglobinemia em Crianças

JOÃO LUÍS BARREIRA JOSÉ MANUEL APARÍCIO NORBERTO TEIXEIRA SANTOS

*Departamento de Pediatria do Hospital de S. João, Porto*

### Resumo

A meta-hemoglobinemia é uma causa rara de cianose, sendo no entanto mais frequente na população pediátrica. Com vista a avaliar a frequência e as características desta situação efectuou-se uma revisão dos processos clínicos de todos os doentes com esse diagnóstico que foram observados no Departamento de Pediatria do nosso hospital nos últimos nove anos. Nos doze casos identificados a idade média dos doentes foi de 6 anos, sendo 2/3 do sexo masculino e maioritariamente provenientes de zonas suburbanas ou rurais. Em 2/3 dos casos os doentes foram transferidos de outro hospital sem menção da possibilidade do diagnóstico de meta-hemoglobinemia. Em todos os doentes se relacionou o aparecimento da cianose com o contacto com calçado pintado recentemente. Não se observaram outros sintomas importantes. A percentagem média de meta-hemoglobina foi de 27% (13-44%). Onze dos doze doentes foram medicados com azul de metileno e responderam rapidamente à terapêutica. Não se registaram complicações importantes associadas à terapêutica. A duração média do internamento foi de 24 horas (12-59 h) e todos os doentes tiveram alta assintomáticos. Os autores querem relembrar a etiopatogenia, clínica e tratamento da meta-hemoglobinemia de forma a contribuir para que todos os médicos que se deparem com esta situação a possam rapidamente reconhecer e adoptar a terapêutica adequada e para que se insista na educação das populações para evitar estas intoxicações.

**Palavras-Chave:** Cianose, meta-hemoglobina, meta-hemoglobinemia, anilinas, azul de metileno, série de casos.

### Summary

#### Methemoglobinaemia in Children

Methemoglobinemia is a rare cause of cyanosis although more frequent in children. To evaluate the frequency and characteristics of this situation we performed a clinical-series review of all patients seen with this diagnosis at Department of Pediatrics at Hospital de S. João, Porto, from 1989 to 1997. Twelve patients

were identified (mean age 6 years, range 3-9 years), 8 of male sex and most from suburban or rural regions. Eight patients were referred to our hospital without diagnosis or with incorrect diagnosis. All the cases were related to percutaneous exposure to dyes from freshly painted shoes. Besides cyanosis there weren't any other significant symptoms. Mean value of methemoglobinemia was 27% (range, 13-44%). Eleven of the patients were treated with methylene blue with rapid recovery. No major complications were identified. Mean length of stay in the hospital was 24 hours (range, 12-59 hours) and all patients were sent home without symptoms. An improvement of the overall information of toxic exposures is needed in our population in order to prevent this situation and to alert doctors for better recognition and treatment of this potentially lethal complication.

**Key-Words:** Cyanosis, methemoglobinemia, methemoglobin, anilines, methylene blue, clinical series.

### Introdução

O transporte de oxigénio, a principal função da hemoglobina, depende da manutenção do ferro do heme num estado reduzido. A meta-hemoglobina é uma forma oxidada de hemoglobina. A meta-hemoglobinemia, estado em que existe uma quantidade anormal de meta-hemoglobina em circulação, é uma causa rara de cianose, ocorrendo no entanto com maior frequência nas crianças, sobretudo nos lactentes <sup>(1)</sup>. Na maior parte dos casos a meta-hemoglobinemia é transitória e não condiciona alterações clínicas importantes. Ocasionalmente, contudo, pode pôr a vida em risco pelo que deve ser rapidamente diagnosticada e tratada <sup>(2)</sup>.

A meta-hemoglobinemia é um problema importante em Pediatria dada a maior vulnerabilidade das crianças ao seu desenvolvimento quando expostos a compostos oxidantes. Considerando que a grande maioria dos casos de meta-hemoglobinemia é adquirida pelo contacto com tóxicos, fármacos ou químicos e que estes estão cada vez mais «omnipresentes» nas sociedades industrializadas, a meta-hemoglobinemia poderá a vir a ser uma situação cada vez mais frequente nas estatísticas de morbiliade e mortalidade em idades pediátricas.

*Correspondência:* João Luís Barreira

Departamento de Pediatria – Hospital de S. João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro – 4200 Porto

Entregue para publicação em 21/01/98.

Aceite para publicação em 05/05/98.

Este trabalho tem por objectivo fazer a revisão dos casos de meta-hemoglobinemia que recorreram e foram assistidos no Departamento de Pediatria do Hospital de S. João nos últimos 9 anos (entre 1989 e 1997). A propósito desta série de casos os autores fazem uma breve revisão sobre este tema no sentido de ajudar a compreender os resultados encontrados e avaliar a sua relevância.

### Material e Métodos

Este trabalho consistiu no estudo retrospectivo dos processos clínicos dos doentes com o diagnóstico de meta-hemoglobinemia registados pelo Serviço de Estatística do Hospital de S. João durante o período que decorreu entre Janeiro de 1989 e Dezembro de 1997. Este período foi escolhido pelo facto de apenas a partir de 1989 se começaram a informatizar os registos.

Do total de 22 casos registados com o diagnóstico meta-hemoglobinemia no período considerado pelo estudo seleccionaram-se apenas os casos dos doentes com idades inferiores a 13 anos que recorreram e foram assistidos no Departamento de Pediatria. Efectuou-se uma revisão detalhada dos seus processos clínicos procurando caracterizar a população estudada quanto à idade, sexo e concelho de residência. Quando os doentes foram transferidos de outro hospital identificou-se o hospital de origem e o diagnóstico de transferência. Avaliou-se também a etiologia presumida para a meta-hemoglobinemia, a apresentação clínica e os resultados dos exames laboratoriais observados na admissão, quando estes foram realizados. Por fim, foi definido o tipo de tratamento efectuado, as suas complicações, o tempo de internamento e o destino dos doentes após a alta.

Dado o reduzido número de casos registados não foi possível efectuar qualquer estudo estatístico adequado a validar a impressão subjectiva que ressalta da observação dos resultados.

### Resultados

No período considerado pelo estudo foram encontrados 12 casos de meta-hemoglobinemia que recorreram ao Serviço de Urgência do Departamento de Pediatria, o que corresponde a 54,5% do total dos casos registados com esse diagnóstico no nosso Hospital (Quadro I). O número médio de casos/ano foi de 2,4 no total e de 1,3 na população pediátrica, com grande variabilidade de ocorrência anual (0-6 casos/ano).

Considerando apenas os 12 casos ocorridos em doentes com idade inferior a 13 anos, que são o objecto deste

estudo, encontramos uma idade média de 5,9 anos, tendo as idades variado entre os 3 e os 9 anos. Verificou-se um predomínio de casos ocorridos no sexo masculino (8 casos) (Quadro II).

**QUADRO I**  
Distribuição dos casos de meta-hemoglobinemia no período considerado

Ano	Total de Casos	Casos «Pediátricos»	%
1989	5	1	20
1990	4	1	25
1991	0	0	—
1992	0	0	—
1993	4	3	75
1994	0	0	—
1995	3	2	66
1996	6	5	83
1997	0	0	—
<b>TOTAL</b>	<b>22 casos</b>	<b>12 casos</b>	<b>54,5%</b>

**QUADRO II**  
Caracterização dos doentes com meta-hemoglobinemia

N.º	Sexo	Idade (anos)	Residência	Proveniência	Diagnóstico de transferência	Origem da intoxicação
1	F	7	Braga	Domicílio	N.E.	Tinta do calçado
2	M	4	P. de Ferreira	C.H.V.S.	Cardiopatia congénita	Tinta do calçado
3	M	3	Valongo	H.D.V.	Agud. asma brônquica	Tinta do calçado
4	M	5	Rio Tinto	Domicílio	N.E.	Tinta do calçado
5	M	6	Paredes	C.H.V.S.	N.E.	Tinta do calçado
6	M	7	P. Varzim	H. P. Varzim	Suspeita de Meta-hgb	Tinta do calçado
7	F	4	P. Ferreira	Cl. Particular	Suspeita de Meta-hgb	Tinta do calçado
8	F	5,5	Barcelos	H. Barcelos	Suspeita de Meta-hgb	Tinta do calçado
9	M	9	Barcelos	H. Barcelos	Cardiopatia congénita	Tinta do calçado
10	F	8	Penafiel	C.H.V.S.	Suspeita de Meta-hgb	Tinta do calçado
11	M	4	Barcelos	H. Barcelos	Suspeita T.C.E.	Tinta do calçado
12	M	8,5	Valongo	Domicílio	N.E.	Tinta do calçado

F = Feminino; M = Masculino; C.H.V.S. = Centro Hospitalar do Vale do Sousa; H.D.V. = Hospital Distrital de Valongo; H. = Hospital; N.E. = Não especificado; Meta-hgb = meta-hemoglobinemia

Em relação à residência dos doentes a distribuição fazia-se por concelho da seguinte forma: Barcelos - 3 doentes; Valongo e Paços de Ferreira - 2 doentes cada; Rio Tinto, Paredes, Penafiel, Póvoa de Varzim e Braga - 1 doente cada. Conhecida a residência dos doentes, compreende-se que a maioria dos casos (75%) tenha sido transferida de outro hospital, tendo havido apenas 3 casos que recorreram directamente ao Hospital de S. João, provenientes de concelhos da área urbana do Porto.

As informações de transferência que acompanhavam os doentes provenientes de outros hospitais referiam a suspeita de meta-hemoglobinemia apenas em 4 dos casos. Dois casos foram considerados suspeitos de cardiopatia congênita cianótica e um caso como agudização severa de asma brônquica. Um doente foi transferido com indicação de suspeita de traumatismo cranioencefálico. Nos restantes quatro casos não era indicado o diagnóstico de transferência, referindo apenas cianose de etiologia não esclarecida.

Em relação à apresentação clínica na altura da admissão no nosso Hospital de referir que todos os doentes (100%) apresentavam cianose, particularmente evidente nos lábios, pavilhões auriculares e nas extremidades dos membros. Na grande maioria dos doentes não ocorreu qualquer outra manifestação clínica. Só em dois casos houve referência a cefaleias e em apenas um doente foi valorizada a sonolência. Não ocorreram em nenhum dos doentes manifestações correlacionadas com meta-hemoglobinemias mais severas como dificuldade respiratória, arritmias, convulsões ou coma.

Pela avaliação retrospectiva de potenciais exposições a agentes oxidantes foi encontrada na história de todos os doentes (100%) o contacto da pele com calçado pintado muito recentemente, o que faz supor que as anilinas tenham sido o principal factor desencadeante da meta-hemoglobinemia. De referir que na história de todos os doentes foi negada a ingestão concomitante de qualquer fármaco ou o contacto com outros tóxicos.

Em 7 casos foi possível o doseamento da meta-hemoglobinemia por espectrofotometria, tendo os valores absolutos desta oscilado entre 1,02 e 5,9 g/dL e sendo o valor médio de 3,18 g/dL (Quadro III). Em 5 casos pôde-se comparar este valor com o valor total

de hemoglobina no mesmo doente encontrando-se uma proporção média de 27%, com variações entre 13 e 44%.

Em 7 casos em que foi efectuada gasometria arterial aquando da admissão apresentaram valores da saturação em oxigénio normais (valor médio de 98,9%, com variações entre 98,7 e 99,5%). Em apenas três doentes foram registados os valores de saturação obtidos pelo pulso-oxímetro na altura da admissão que eram respectivamente 87, 90 e 90% (doente 1,2 e 12, quadro III). Estes valores não correspondiam aos valores das saturações lidas pelo aparelho de gasometria feitas no segundo e no terceiro caso e que eram, respectivamente, 98,3% e 99,4%. Note-se que nos dois primeiros casos se determinou ao mesmo tempo a percentagem da meta-hemoglobina, pelo que se sabe que os valores máximos de saturação realmente possíveis eram respectivamente de 74,3% e 62,6%.

Em relação à terapêutica adoptada é importante salientar que em todos os casos houve registo de que se usaram medidas destinadas a remover o agente causal (remoção do calçado e lavagem dos pés). Também todos os doentes fizeram oxigénio suplementar. Em relação à terapêutica específica da meta-hemoglobinemia foi administrado azul de metileno a 11 doentes (90% dos casos) por via endovenosa sob a forma de solução a 1%, na dose de 1-2 mg/kg. Num destes casos associou-se o azul de metileno com a vitamina C por via oral. A resposta ao tratamento foi positiva na quase totalidade dos doentes, tendo sido apenas necessário repetir a dose de azul de metileno após 1 hora num caso por persistência da cianose. De referir que em 3 dos 11 doentes que fizeram azul de metileno ocorreram vômitos e um doente referiu dor torácica transitória. Não foram referidos quaisquer outros sinais ou sintomas com este tratamento, nomeadamente ansiedade, trémulo, disúria ou dispneia. Num doente, aparentemente com uma intoxicação ligeira, foi usada apenas a vitamina C por via oral com boa resposta clínica.

Os doentes foram observados e assistidos no Serviço de Urgência e posteriormente internados no Serviço de Cuidados Intermédios para vigilância da evolução. Apenas em 5 casos houve lugar a transferência para o Serviço de Pediatria. A duração média dos internamentos foi de 23,4 horas, tendo variado entre 12 horas e 59 horas. Todos os doentes tiveram alta para o domicílio, completamente assintomáticos e não houve registo de quaisquer complicações.

## Discussão

A meta-hemoglobina é o produto da oxidação da hemoglobina na qual a forma ferrosa ( $Fe^{2+}$ ) passou à forma férrica ( $Fe^{3+}$ ) e depois se ligou a uma molécula de água

### QUADRO III

Resultados dos exames laboratoriais, tratamentos efectuados e duração do internamento nos doentes com meta-hemoglobinemia

N.º	Meta-hgb (g/dl)	Meta-hgb (%)	Hgb g/dl	Sat% (GSA)	SpO2 (%)	Terapêutica	Duração do internam. (h)
1	3,4	25,7	13,2	ND	87	Azul metileno	19
2	4,19	37,4	11,2	98,3	90	Azul metileno	10
3	5,9	44	13,3	98	ND	Azul metileno	42
4	ND	-	12	ND	ND	Azul metileno+Vit. C	13
5	1,02	-	ND	ND	ND	Vit. C	59
6	ND	-	11,7	ND	ND	Azul metileno	42
7	1,7	14,7	11,5	98,7	ND	Azul metileno	12
8	1,68	13,1	12,8	98,7	ND	Azul metileno	14
9	ND	-	12,9	99,5	ND	Azul metileno	22
10	4,4	-	ND	99	ND	Azul metileno	15
11	ND	-	11,7	98,9	ND	Azul metileno	17
12	ND	-	12,8	99,4	90	Azul metileno	16

Meta-hgb = Meta-hemoglobina; Hgb = Hemoglobina; Sat%(GSA) = Saturação em oxigénio calculada pela gasometria arterial (GSA); SpO2 = Saturação periférica determinada pelo pulso-oxímetro; ND = Não Determinado; Vit. C = vitamina C

ou a um grupo hidroxilo<sup>(3)</sup>. Esta carga positiva adicional faz com que o ferro férrico não seja capaz de se ligar ao oxigênio. A meta-hemoglobina desvia a curva da dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda o que faz diminuir a capacidade do sangue transportar o oxigênio e compromete a sua libertação nos tecidos. Os níveis normais de meta-hemoglobina são inferiores a 1%; quando existem níveis superiores a esse valor diz-se que há meta-hemoglobinemia<sup>(1, 2)</sup>.

Existem quatro mecanismos que mantêm o equilíbrio entre a hemoglobina e a meta-hemoglobina. A reductase da meta-hemoglobina depende do NADH é responsável por aproximadamente 95% da redução da meta-hemoglobina<sup>(4)</sup>. Uma enzima auxiliar, a reductase da meta-hemoglobina dependente do NADPH, depende do NADPH produzido pela via das pentoses e é responsável por cerca de 5% da redução da meta-hemoglobina in vivo. Este sistema auxiliar assume uma grande importância clínica quando o sistema principal se encontra saturado por um excesso de oxidantes. O azul de metileno funciona como um co-factor e acelera muito a redução enzimática da meta-hemoglobina através da via dependente do NADPH<sup>(2)</sup>. Existem ainda dois mecanismos não enzimáticos de redução da meta-hemoglobina que usam o ácido ascórbico e o glutatião mas que desempenham um papel muito limitado na manutenção do equilíbrio fisiológico normal<sup>(4)</sup>.

A meta-hemoglobinemia pode ser congénita ou adquirida. As formas congénitas são muitíssimo raras e podem corresponder à deficiência congénita da reductase da meta-hemoglobina dependente do NADH ou à presença de uma hemoglobina anormal que é designada por hemoglobina M<sup>(4, 5)</sup>. A meta-hemoglobinemia adquirida é muito mais frequente e pode ser causada por uma grande variedade de fármacos e químicos. As substâncias mais vezes implicadas no aparecimento de meta-hemoglobinemia são os nitritos e as anilinas<sup>(1)</sup>. A situação mais frequentemente descrita na literatura como estando relacionada com o aparecimento de meta-hemoglobinemia nas crianças, sobretudo nos lactentes, é a ingestão de água contaminada por níveis excessivos de nitratos<sup>(6)</sup>. Após ingestão os nitratos são convertidos a nitritos pelos microorganismos fecais. Os nitritos ao serem absorvidos vão ser responsáveis pelo desenvolvimento da meta-hemoglobinemia subclínica ou clínica. Poucos fármacos actualmente em uso estão relacionados com o estabelecimento de meta-hemoglobinemia significativa, excepto em casos de sobredosagem ou perante indivíduos que são particularmente susceptíveis, como é o caso dos lactentes nos primeiros meses de vida ou nos indivíduos que são portadores de um alelo deficiente da reductase de meta-hemoglobina dependente do NADH<sup>(4)</sup>. A prilocaína, a benzocaína, a dapsona, a metoclopramida, o óxido nítrico

e a inalação de fumos são outras causas potenciais de meta-hemoglobinemia adquirida<sup>(1, 2)</sup>.

A sintomatologia está dependente da percentagem de meta-hemoglobina, isto é a razão entre a meta-hemoglobina e a hemoglobina, embora esta possa ser enganadora especialmente na presença de anemia<sup>(2)</sup>. Os níveis de meta-hemoglobina até 20% são habitualmente bem tolerados nos adultos e crianças saudáveis. Quando os níveis atingem 30-40% aparecem sintomas como cefaleias, fadiga, taquicardia, astenia e tonturas. Níveis de 60% produzem letargia, convulsões e coma. Os níveis de meta-hemoglobina superiores a 70% são habitualmente letais no adulto mas nas crianças a morte poderá ocorrer com níveis mais baixos<sup>(2, 3)</sup>.

Clinicamente suspeita-se de meta-hemoglobinemia em todo o doente com cianose que não apresenta evidência de doença cardíaca ou pulmonar. O diagnóstico deve ser fortemente sugerido quando a administração de oxigênio a 100% não reverte a cianose. O diagnóstico de meta-hemoglobinemia é sugerido pela gasometria arterial e pela co-oximetria. A meta-hemoglobinemia deve ser suspeitada quando os doentes apresentem uma pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO<sub>2</sub>) normal na gasometria face a uma medição baixa da saturação da oxi-hemoglobina na oximetria<sup>(7)</sup>. A PaO<sub>2</sub> não é afectada porque é uma medida do oxigênio dissolvido no plasma. Da mesma forma, a saturação em oxigênio calculada é normal pois é obtida a partir da PaO<sub>2</sub>. Os pulso-oxímetros sobrestimam a saturação em oxigênio na presença de meta-hemoglobinemia e demonstram uma resposta diminuída às alterações da saturação em oxigênio quando a meta-hemoglobina está presente<sup>(8)</sup>. A confirmação do diagnóstico é feita pela espectrofotometria. A meta-hemoglobina na forma ácida tem um pico de absorção característico a 630-631 nm<sup>3</sup>.

O tratamento inicial compreende as medidas de suporte e a remoção do tóxico das roupas, da pele e do tubo digestivo (isto é, lavagem gástrica, carvão activado). Os doentes que estão sintomáticos ou tem um nível de meta-hemoglobina superior a 30% devem receber azul de metileno na dose de 1-2 mg/kg ministrado por via endovenosa durante 5 minutos<sup>(1, 2)</sup>. Se não se obtiver resposta clínica dentro de 1 hora a dose pode ser repetida. Enquanto o agente oxidante se encontrar no organismo vai sendo formada meta-hemoglobina pelo que poderão ser necessárias doses adicionais. Estas podem ser repetidas de 4 em 4 horas até uma dose máxima de 7 mg/kg. Se o doente não responder ao tratamento com azul de metileno devem ser colocadas outras possibilidades de diagnóstico, nomeadamente a existência de uma associação da meta-hemoglobinemia com uma deficiência da desidrogenase da glicose-6-fosfato (DG-6-P) ou com uma deficiência na reductase da meta-hemoglobina

NADPH dependente ou existência de uma percentagem significativa de sulfa-hemoglobina <sup>(5)</sup>. Nos doentes com deficiência da DG-6-P a administração de azul de metileno estaria contra-indicada pois este, devido às suas propriedades oxidantes intrínsecas, pode agravar a meta-hemoglobinemia e desencadear episódios de hemólise <sup>(2)</sup>. A terapêutica com azul de metileno não é isenta de efeitos laterais indesejáveis. Eles podem incluir o aparecimento de ansiedade, tremulo, agitação, dor precordial e dispneia. Muitas vezes a urina adquire uma coloração azul-esverdeada porque parte do azul de metileno é excretado na forma oxidada. Dado o efeito irritante desta forma oxidada pode aparecer também disúria. Com doses cumulativas superiores 7 mg/kg o azul de metileno pode funcionar como oxidante e levar à formação de meta-hemoglobina. Doses superiores a 15 mg/kg são capazes de provocar uma anemia hemolítica. Por estes motivos o azul de metileno está contra-indicado nos doentes insuficiência renal severa <sup>(3)</sup>.

Embora o ácido ascórbico possa também reduzir a meta-hemoglobina e seja usado para tratar a meta-hemoglobinemia hereditária a sua utilização na terapêutica da meta-hemoglobina adquirida não está indicada pois a taxa a que reduz a meta-hemoglobina é muito lenta <sup>(2, 5)</sup>.

Existe ainda uma experiência limitada com a exsanguíneo transfusão no tratamento da meta-hemoglobinemia. Tem a vantagem de reduzir as concentrações sanguíneas do agente oxidante e é capaz de repor a hemoglobina funcionante. Contudo os seus benefícios tem de ser ponderados face aos riscos associados às múltiplas transfusões <sup>(1, 2)</sup>.

Os estudos experimentais em roedores indicam que a terapêutica com oxigénio hiperbárico pode ter um papel importante como tratamento adjuvante ao tratamento padrão. O oxigénio hiperbárico é em teoria capaz de dissolver oxigénio no sangue em quantidades suficientes para manter a vida independentemente da capacidade de transporte de oxigénio da hemoglobina. A experiência de emprego do oxigénio hiperbárico nos humanos é ainda muito limitada podendo estar indicado em casos extremamente graves de meta-hemoglobinemia tóxica enquanto se fazem os preparativos para a exsanguíneo-transfusão <sup>(1, 4, 5)</sup>.

Os resultados do nosso estudo retrospectivo dos casos ocorridos no Hospital de S. João entre 1989 e 1997 mostram que a meta-hemoglobinemia é uma situação rara, predominando nas duas primeiras décadas de vida. Note-se que os nossos doentes com menos de 13 anos representaram mais de metade do total dos casos ocorridos nesse período no hospital (54,5%). Contudo, se incluíssemos os casos ocorridos em doentes com menos de 18 anos a percentagem subiria para 80% do total dos casos. Isto significa que a vasta maioria das situações de meta-

-hemoglobinemia vai ser da responsabilidade e da competência dos médicos que tratam as crianças e adolescentes, em particular os Pediatras, quer em termos de prevenção quer em termos de tratamento.

As crianças, particularmente os recém-nascidos e os lactentes nos primeiros meses de vida parecem ser particularmente vulneráveis aos efeitos oxidantes dos tóxicos e dos fármacos. São, portanto, mais susceptíveis de desenvolver uma meta-hemoglobinemia com expressão clínica quando expostos a esses agentes. Foram apontados vários factores que parecem favorecer o aparecimento de meta-hemoglobinemia nos lactentes: a hipo-acidez gástrica, presença de bactérias nitrificantes no intestino (que convertem os nitratos em nitritos, agentes fortemente oxidantes), a maior tendência da hemoglobina fetal à oxidação e a insuficiência dos mecanismos redutores da meta-hemoglobina, que pode incluir uma deficiência relativa da meta-hemoglobina reductase dependente do NADH, da peroxidase do glutatião e do próprio glutatião <sup>(9, 10, 11)</sup>. Na nossa população não registámos qualquer caso de meta-hemoglobinemia antes dos dois anos de idade, período mais vulnerável de acordo com os mecanismos atrás expostos. Na totalidade dos casos da nossa série o aparecimento da meta-hemoglobinemia esteve relacionado com o contacto directo da pele com tinta recentemente usada para pintar o calçado do próprio doente. Não foi encontrada na literatura um predomínio tão marcante das anilinas como causa de meta-hemoglobinemia <sup>(12)</sup>. Na sua forma pura a anilina (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N; amino-benzeno) é um líquido oleoso incolor, com um cheiro desagradável bastante característico. As anilinas têm muitas aplicações nas indústrias de borracha e de tinturaria. São usadas no fabrico de borracha sintética, tintas, vernizes, perfumes, brilhantadores de calçado, diluentes, químicos fotográficos, explosivos, herbicidas e fungicidas bem como de outros produtos <sup>(12)</sup>. As anilinas são de tal maneira potentes na indução de meta-hemoglobinemia que foram descritas verdadeiras epidemias de cianose em enfermarias de recém-nascidos que usavam fraldas recentemente marcadas com tintas com anilinas <sup>(13, 14)</sup>. Muitos outros casos têm sido descritos incluindo casos provocados pela ingestão de desodorizantes com anilina <sup>(15)</sup> e lápis de cera vermelhos <sup>(16)</sup> ou pela absorção através da pele de tinta de cobertores, roupas ou calçado recentemente pintados <sup>(17)</sup>. A anilina é metabolizada no organismo dando origem a uma série de metabolitos capazes de induzir a formação de meta-hemoglobina. Entre estes metabolitos o mais importante é a fenilhidroxilamina. Ela é instável e vai ser rapidamente oxidada passando a nitrobenzeno, sendo nesta reacção que se forma a meta-hemoglobina. Por seu lado, o nitrobenzeno, vai ser rapidamente reduzido no interior dos eritrócitos passando de novo a fenilhidroxilamina, numa reacção que depende do

NADPH produzido na via das pentoses. Através deste ciclo uma molécula de fenilhidroxilamina pode originar muitas moléculas de meta-hemoglobina <sup>(18)</sup>. Entre 1 a 3 horas após a ingestão ou o contacto da pele com as anilinas aparece cianose, astenia e cefaleias e, nos casos mais graves, estupor e coma. Foi também descrito o aparecimento de uma anemia hemolítica com corpos de Heinz, que resulta presumivelmente dos efeitos oxidantes da anilina. Podem também ocorrer manifestações de toxicidade directa a nível cardíaco e do sistema nervoso central <sup>(5, 12)</sup>.

A grande frequência das anilinas como causa de meta-hemoglobinemia no nosso estudo poderá ser explicada pelo facto de ainda ser frequente pintar o calçado como forma de o aproveitar durante um maior período de tempo. Este hábito poderá estar relacionado com o baixo nível de educação, com o fraco poder de compra e com a menor acessibilidade aos centros de consumo de parte da população. Note-se que a maioria dos doentes da nossa série residia em concelhos limítrofes do distrito do Porto, caracterizados por serem zonas menos desenvolvidas tendo ainda, muitas vezes, um forte pendor rural.

Como não foi possível efectuar o doseamento da reductase da meta-hemoglobina (citocromo  $b_5$  reductase) a estes doentes ficou por determinar que percentagem representam eventuais heterozigotos com alterações funcionais da enzima. Tal estaria associado a uma sensibilidade aumentada aos efeitos dos agentes oxidantes. Esta possibilidade poderá ser colocada dada a raridade da meta-hemoglobinemia face à aparente frequência com que as nossas crianças usam calçado pintado de fresco.

Outro aspecto que parece importante destacar é que uma elevada percentagem dos doentes são transferidos de outro hospital sem menção da suspeita do diagnóstico de meta-hemoglobinemia (2/3 dos casos). Contudo, para suspeitar deste diagnóstico será suficiente uma anamnese e um exame físico cuidadosos com objectivo de investigar potenciais exposições a agentes oxidantes e excluir as patologias cardíacas ou respiratórias. O erro ou o atraso no diagnóstico acarretam uma ansiedade injustificada e um aumento dos gastos económicos com estes doentes. Em casos muito raros de intoxicação grave pode mesmo pôr em perigo a vida dos doentes por falta de administração antídoto específico <sup>(1, 3)</sup>.

Quer pelos sintomas apresentados na admissão quer pelas concentrações relativas de meta-hemoglobina encontradas, nos casos em que foi feito o seu doseamento, pode depreender-se que a grande maioria dos casos da nossa série se revestiram de pouca gravidade. Para alguns autores alguns destes doentes não necessitariam sequer de tratamento específico <sup>(3)</sup>. Na verdade a administração de azul de metileno poderá ter apenas servido

para uma reversão mais rápida da cianose com objectivos meramente estéticos e psicológicos. É importante não negligenciar que dos 11 doentes submetidos a esta terapêutica ocorreram vômitos em 3 casos e num caso houve referência a dor torácica e que esta terapêutica não é isenta de efeitos adversos potencialmente mais graves, incluindo o próprio agravamento da meta-hemoglobinemia.

A vitamina C foi usada isoladamente num doente e noutro foi usada em associação com o azul de metileno. Recorde-se que a maioria dos autores consideram que a administração de vitamina C não tem lugar no tratamento das meta-hemoglobinemias tóxicas, devendo ser usada apenas na terapêutica de manutenção nas formas crónicas <sup>(1, 4, 5)</sup>.

Para finalizar parece importante realçar que a duração do internamento foi bastante curta e não se registaram quaisquer complicações.

### Conclusões

A meta-hemoglobinemia é uma causa bastante rara de cianose, sendo no entanto mais frequente na população pediátrica. Na maioria dos casos parece não se fazer acompanhar de qualquer outro sintoma e raramente dá origem a complicações. Contudo as formas mais graves podem ser fatais. A meta-hemoglobinemia pode ser desencadeada por um grande número de tóxicos e fármacos; em casos muito raros pode ser uma situação hereditária. O diagnóstico da meta-hemoglobinemia assenta na história, na apresentação clínica com ausência de resposta da cianose à administração de oxigénio a 100% e na quantificação espectrofotométrica da concentração da meta-hemoglobina. Os doentes assintomáticos com concentrações inferiores a 20-30% podem requerer apenas vigilância médica. Os doentes sintomáticos devem receber azul de metileno por via endovenosa. A exsanguíneo-transusão e a administração de oxigénio hiperbárico são medidas de recurso para os casos extremamente graves.

Na nossa população a etiologia implicada foi exclusivamente o contacto percutâneo com anilinas presentes nas tintas do calçado. A maioria dos doentes apresentava apenas cianose e teve uma resposta rápida e completa com a administração do azul de metileno. Não foram registadas complicações significativas e grande parte dos doentes teve alta em menos de 24 horas.

Todos os médicos que tratam crianças devem estar sensibilizados acerca da etiologia, diagnóstico e princípios do tratamento da meta-hemoglobinemia de forma a poderem educar as populações no sentido de prevenirem as intoxicações e, perante um caso concreto, detectar

rapidamente a situação e proceder ao seu tratamento adequado.

### Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer à Dr.<sup>a</sup> Elisa Leão, da Unidade de Doenças Metabólicas e ao Dr. Nuno Farinha, da Unidade de Hematologia e Oncologia Pediátrica pelas valiosas críticas e sugestões relativamente à versão final do texto. Um agradecimento especial à Biblioteca do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) em Lisboa pelo apoio bibliográfico prestado.

### Bibliografia

1. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Drug and chemical-induced methaemoglobinaemia. Clinical features and management. *Med Toxicol* 1986; 1(4): 253-60.
2. Cohen AR. Hematologic Emergencies. In: Fleischer GR, Ludwig S (eds). *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; Baltimore, 3.<sup>a</sup> ed., 1993: 718-744.
3. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42(1): 7-12.
4. Lukens JN: Methemoglobinemia and other disorders accompanied by cyanosis. In: Lee, GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1262-1271.
5. Bunn HF. Human hemoglobins: normal and abnormal; methemoglobinemia. In: Nathan DG, Oski FA (Eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4.<sup>a</sup> ed, (Vol. 1) Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 720-731.
6. Kross BC, Ayebo AD, Fuortes LJ et al. Methemoglobinemia: nitrate toxicity in rural America. *Am Fam Physician* 1992; 46(1): 183-8.
7. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt-J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 1989; 70(1): 112-7.
8. Watcha MF, Connor MT, Hing AV. Pulse oximetry in methemoglobinemia. *Am J Dis Child* 1989; 143(7): 845-7.
9. Tarburton JP, Metcalf WK. Kinetics of amyl nitrite-induced hemoglobin oxidation in cord and adult blood. *Toxicology* 1985; 36(1): 15-21.
10. Filer LJ, Lower CU, Barness LA, et al. Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate. *Pediatrics* 1970; 46: 475-8.
11. Dean BS, Lopez G, Krenzelok EP. Environmentally-induced Methemoglobinemia in a Infant. *Clin Toxicol* 1992; 30(1): 127-133.
12. Philips D, Gradisek R, Heiselman DE. Methemoglobinemia secondary to aniline exposure. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 425.
13. Graubarth J, Bloom CJ, Colemand FC, Solomon HN. Dye poisoning in the nurse, a review of seventeen cases. *JAMA* 1945; 128: 1155-7.
14. Howarth BE. Epidemic of aniline metaemoglobinaemia in newborn babies. *Lancet* 1951; 1: 934.
15. Banning A et al: Prolonged Methaemoglobinaemia after eating a toy shaped deodorant. *Med J Aust* 1965; 2: 922.
16. Rieders F, Brieger H: Mechanism of poisoning from wax crayons. *JAMA* 1953; 1515: 1490.
17. Vovan L. Methémoglobinémies. In: Orsini A, Perrimond H, Vovan L, Mathei M (Eds). *Hematologie Pédiatrique*, Paris: Flammarion Medicine Sciences, 1982: 243-249.
18. Harrison JH Jr; Jollow DJ. Contribution of aniline metabolites to aniline-induced methemoglobinemia. *Mol-Pharmacol* 1987; 32(3): 423-31.