

Metahemoglobinemia por tinta de sapato

A propósito de dois casos clínicos

Sónia Carvalho, Licínia Lima, Humberto Fernandes, Isabel Araújo, Gualdino Silva

RESUMO

A cianose numa criança levanta inúmeras hipóteses de diagnóstico, sendo mais rapidamente evocadas as patologias do foro respiratório e cardíaco. Contudo, é necessário ter sempre em consideração etiologias menos frequentes de cianose. Os autores apresentam dois casos de cianose resultantes de metahemoglobinemia adquirida por exposição a tinta de sapato e fazem uma revisão sumária das metahemoglobinemias.

Palavras-chave: metahemoglobinemia, tinta de sapato.

Nascer e Crescer 2004; 13 (1): 46-49

INTRODUÇÃO

A metahemoglobinemia é uma causa rara de cianose na idade pediátrica, sendo as causas mais frequentes as patologias do foro cardíaco e respiratório (Quadro I). Caracteriza-se pela presença de uma concentração sérica de metahemoglobina superior a 2% e resulta na maioria das vezes da ingestão ou exposição através da pele ou mucosas a agentes oxidantes (Quadro II) ^(1,3).

O ferro da hemoglobina oxigenada e desoxigenada encontra-se normalmente no estado ferroso (Fe²⁺), essencial para a sua função de transporte de oxigénio. A oxidação do ferro da hemoglobina ao estado férrico condiciona o aparecimento de metahemoglobina, que não é funcional. O sangue de pessoas saudáveis contém metahemoglobina mas o sistema intra-eritrocitário de redução da metahemoglobina mantém a

Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria Maior, S.A., Barcelos

Quadro I

Diagnósticos diferenciais de cianose

Oxigenação insuficiente da hemoglobina (comum)

- Doenças pulmonares
- Shunt cardíaco direito-esquerdo
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Variante hemoglobinica com baixa afinidade para O₂

Metahemoglobinemia (rara)

Congénita

- Deficiência de citocromo b5 reductase
- Deficiência de citocromo b5
- Hemoglobina M

Adquirida

- Fármacos
- Substâncias tóxicas ambientais

Sulfahemoglobinemia (rara)

Adquirida

- Fármacos
- Substâncias tóxicas

Quadro II

Agentes oxidantes da hemoglobina

- I. Oxidação directa
 - Cobre
 - Peróxido de hidrogénio
 - Hidroxilamina
 - Antipalúdicos: primaquina, cloroquina, quinina
 - Outros: cromatos, cloratos, quinonas, metoclopramida (antes de 1 mês de idade), triclorocarbanalida
- II. Interação com o oxigénio
 - Nitritos e nitratos (nitrito de sódio, nitrito de amilo, nitroglicerina, nitroprussiato, subnitrito de bismuto, dinitrato de etilenoglicol)
 - Hidralazina, piperazina
 - Fenóis: resorcinol, guaiacol
 - Vit. K sintética, naftaleno, azul de metileno (EV)
 - Fenacetina, paracetamol
- I. Que requerem transformação bioquímica
 - Anilina e corantes anílicos (desinfetantes, tintas de vestuário, lápis de cera vermelho)
 - Sulfonamidas, sulfanilamida
 - Anestésicos locais: benzocaína, prilocaína, lidocaína
 - Nitrobenzeno, clorobenzeno, produtos de combustão

sua concentração abaixo dos 2% da hemoglobina total. O eritrócito dispõe de dois mecanismos para manter a concentração de metahemoglobina abaixo de 1-2%:

a) redução directa de compostos oxidantes como o peróxido de hidrogénio antes da formação de metahemoglobina (via da hexose-monofosfato),

b) redução da metahemoglobina em hemoglobina normal logo após a sua formação, mediante acção de dois sistemas enzimáticos: as diaforeses I e II. A diaforese I, igualmente denominada redutase da metahemoglobina dependente do NADH (dinucleotido adenina nicotinamida) ou citocromo b5 redutase, é responsável por cerca de 95% da capacidade de redução da metahemoglobina. A diaforese II, também denominada redutase da metahemoglobina dependente do NADPH (fosfato dinucleotido adenina nicotinamida), é responsável por apenas 5%, sendo contudo possível, em situações de grande stress oxidativo, aumentar a sua actividade para o quádruplo ou quántuplo por acção de um cofactor exógeno (o azul de metileno) ^(1,2). A diaforese II é não funcionante nos doentes com défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), uma vez que depende da via da hexose-monofosfato como fonte de NADPH.

A metahemoglobinemia pode ser hereditária ou adquirida:

I - Metahemoglobinemia hereditária - pode ser causada por a) défice de citocromo b5 redutase, b) défice de citocromo b5 e c) presença de hemoglobina M ^(1,3).

A forma hereditária mais frequente é o défice de citocromo b5 redutase. Identificaram-se quatro tipos de défice de citocromo b5 redutase, de transmissão autossómica recessiva. No tipo I, que é o mais frequente, a deficiência de citocromo b5 redutase limita-se aos eritrócitos e a única consequência é cianose; esta encontra-se geralmente presente ao nascimento mas pode aparecer apenas no final da adolescência. A grande maioria não tem sintomatologia importante, mesmo quando apresenta cianose grave e níveis de metahemoglobina tão elevados como 40%. O

tipo II é um distúrbio progressivo grave que ocorre em cerca de 10% dos doentes com metahemoglobinemia hereditária. Neste distúrbio, a deficiência de citocromo b5 redutase é generalizada, atingindo todos os tecidos. Os doentes apresentam metahemoglobinemia e encefalopatia graves, que surgem antes do ano de idade, atraso estaturponderal, psicomotor e intelectual, microcefalia, atetose, estrabismo, opistótono e hipertonia generalizada. Na doença tipo III ocorre deficiência enzimática nos eritrócitos, plaquetas, linfócitos e granulócitos. Do ponto de vista clínico, a cianose constitui a única manifestação. A doença do tipo IV resulta da deficiência de citocromo b5 eritrocitário e associa-se a cianose crónica ^(1,3).

Indivíduos heterozigóticos são normalmente assintomáticos mas quando expostos a componentes oxidantes poderão apresentar manifestações clínicas de metahemoglobinemia com cianose.

Estão descritos casos muito excepcionais de indivíduos com défice de citocromo b5 (de transmissão hereditária ainda não esclarecida), que se apresentam clínica e hematologicamente idênticos a indivíduos com défice de citocromo b5 redutase ^(2,4).

A metahemoglobinemia M, de transmissão autossómica dominante, é a segunda causa mais comum de metahemoglobinemia congénita. Existem 7 variantes de hemoglobina M, sendo todas funcionalmente anormais por alteração estrutural das cadeias α ou β , que condiciona estabilização do ferro da hemoglobina no estado férrico com consequente diminuição da afinidade para o oxigénio. Pensa-se que a forma homozigótica seja incompatível com a vida. A forma heterozigótica manifesta-se clinicamente por cianose, sem outros sinais ou sintomas de doença. Esta surge geralmente ao nascimento mas pode desenvolver-se gradualmente entre os 3 e os 6 meses de idade ^(1,3).

II - Metahemoglobinemia adquirida - pode ser aguda ou crónica ^(1,3,5,7). A sintomatologia depende da rapidez na formação da metahemoglobina, sendo

menos exuberante em doentes com metahemoglobinemia de instalação crónica ^(1,2,8). Normalmente os primeiros órgãos a manifestarem toxicidade são os que apresentam necessidades aumentadas de oxigénio, nomeadamente o cérebro e o coração. A cor cianótica surge com níveis de metahemoglobina tão baixos como 1,5 g/dl (aproximadamente 10-15% do total da hemoglobina) ⁽¹⁾. Concentrações de metahemoglobina de 10 a 20% são geralmente bem toleradas, sem clínica importante à excepção da coloração cianótica. Níveis acima de 20-25% podem cursar com cefaleias, dispneia, fotofobia, cansaço, confusão mental, taquicardia, palpitações e dor torácica. Níveis superiores a 55% provocam deterioração acentuada do estado de consciência (delírio), arritmias cardíacas (bradiarritmia, arritmia ventricular), acidose, isquemia neurológica e choque cardiogénico. Níveis superiores a 70% são geralmente fatais ^(1,3,8).

A metahemoglobinemia adquirida pode surgir em diversas situações:

1. **Exposição a drogas e toxinas** - A causa mais comum de metahemoglobinemia é a ingestão ou a exposição através da pele ou mucosas a agentes oxidantes (Quadro 1). Alguns oxidam a hemoglobina directamente para a forma metahemoglobinémica, enquanto outros o fazem indirectamente por redução do oxigénio livre no radical livre O₂⁻, que por sua vez oxida a hemoglobina em metahemoglobina ^(1,3).

2. **Infeções** - A metahemoglobinemia pode surgir em doentes com sépsis, pela libertação de níveis elevados de óxido nítrico, e em lactentes pequenos (menos de 6 meses de idade) com acidose metabólica grave secundária a diarreia e desidratação. As crianças podem ser particularmente susceptíveis a esta complicação pelo pH gastrointestinal mais elevado, que facilita o crescimento de bactérias Gram negativas reductoras de nitrato em nitrito ^(5,7).

3. **Alimentos** - As crianças são particularmente susceptíveis a desenvolver metahemoglobinemia após ingestão de nitratos, que podem existir na água não potável e em certos vegetais por acção dos fertilizantes. Adicional-

mente, certos vegetais, como a beterraba, são ricos em nitratos enquanto outros, como o espinafre, a cenoura e a abóbora, contêm nitrato-redutases, que permanecem activas quando a comida não é adequadamente cozinhada ou conservada, como acontece na refrigeração prolongada de purés de vegetais de preparação caseira^(8,10).

4. **Outras** - A metahemoglobinemia tem sido descrita em crianças com diarreia por intolerância às proteínas do leite de vaca e em crianças com acidose tubular renal⁽³⁾.

A maior susceptibilidade da criança ao desenvolvimento de metahemoglobinemia adquirida deve-se à diminuição da quantidade de citocromo b5 solúvel e citocromo b5 redutase nos eritrócitos e à oxidação relativamente fácil da hemoglobina fetal. O valor médio de enzima citocromo b5 redutase é cerca de 60% da existente em eritrócitos do adulto^(1,3,5).

São apresentados 2 casos clínicos de metahemoglobinemia adquirida por exposição a tinta de sapato.

CASO CLÍNICO 1

Criança do sexo masculino, raça branca, com 4 anos de idade, sem antecedentes patológicos relevantes, trazida ao Serviço de Urgência por cianose de instalação súbita. À admissão apresentava cianose palpebral, perioral e subungueal marcada mas com bom aspecto geral e sem sinais de dificuldade respiratória, diminuição do estado de consciência ou alterações do equilíbrio. A auscultação cardio-pulmonar era normal e encontrava-se hemodinamicamente estável. A criança vestia roupa cuidada e trazia sapatos com aparência de novos, tendo sido confirmado pelos pais que os mesmos haviam sido calçados após pintura recente.

Perante a suspeita clínica de metahemoglobinemia, foi realizada gasimetria com quantificação dos níveis de metahemoglobina: Sat.O₂ 87%, pH 7.38, PaO₂ 90 mmHg, PaCO₂ 38 mmHg e Meta-Hb 20,1%. Foi instituída terapêutica com azul de metileno a 1%, com boa evolução clínica e laboratorial favorável.

A criança foi orientada posteriormente para a Consulta Externa de Pediatria, onde foi efectuada determinação da actividade da enzima citocromo b5 redutase que foi normal. Sem intercorrências desde então, mantendo níveis de Meta-Hb inferiores a 1%.

CASO CLÍNICO 2

Criança do sexo masculino, de 17 meses de idade, raça branca, trazida ao Serviço de Urgência por acrocianose de instalação súbita. Sem antecedentes de cardiopatia, patologia respiratória ou hemoglobinopatia conhecida. Ao exame físico não apresentava sinais de dificuldade respiratória, alterações do estado de consciência ou instabilidade hemodinâmica. A auscultação cardio-pulmonar era normal.

Perante a suspeita de metahemoglobinemia, procedeu-se a uma anamnese dirigida, com confirmação por parte dos pais de que os sapatos da criança haviam sido pintados nesse mesmo dia. Foi efectuada gasimetria arterial que revelou Sat.O₂ 82%, pH 7.32, HCO₃⁻ 27.2, PaO₂ 82 mmHg, PaCO₂ 39 mmHg e Meta-Hb 8.5%. Perante este valor de metahemoglobinemia, não foi efectuada qualquer terapêutica, verificando-se normalização dos valores de metahemoglobina ao fim de 6 horas. Os pais foram informados sobre os agentes oxidantes e a criança foi orientada para a Consulta Externa. Contudo, por não comparência da criança à Consulta (após várias convocações), não foi possível proceder à determinação da actividade da enzima citocromo b5 redutase. Foi contactado o Médico de Família que confirmou ausência de novas intercorrências desde então.

DISCUSSÃO

As crianças com metahemoglobinemia apresentam cianose que não melhora com O₂ suplementar^(1,3). A suspeita clínica de metahemoglobinemia pode ser confirmada quer por meios qualitativos (visualização da cor do sangue que é vermelho-acastanhado na presença de elevada concentração de metahemo-

globina, não ocorrendo alteração na cor de uma gota de sangue após exposição ao oxigénio) quer por meios quantitativos (quantificação da metahemoglobinemia em aparelhos de gasimetria equipados com esta função)^(1,3).

A terapêutica a ser instituída depende do tipo de metahemoglobinemia (hereditária ou adquirida) e da sintomatologia:

1. **Forma hereditária** - É importante conhecer a história familiar uma vez que pode apontar para a presença de um défice de citocromo-b5-redutase ou, por outro lado, de uma metahemoglobinemia M, consoante o padrão de hereditariedade seja autossómico recessivo ou autossómico dominante, respectivamente. Embora quase todos os indivíduos com cianose por défice de citocromo b5 redutase sejam assintomáticos, pode ser necessário instituir terapêutica específica quer por uma questão de cosmética (de modo a atenuar a tonalidade azulada) quer na sequência de uma exposição a agentes oxidantes. O nível de metahemoglobina pode ser reduzido para cerca de 5 a 10% pela administração oral de azul de metileno (100-300 mg/dia ou 3-5 mg/Kg/dia) ou ácido ascórbico (200 a 600 mg/dia, dividido em 3 ou 4 doses). A metahemoglobinemia por presença de hemoglobina M não responde nem ao ácido ascórbico nem ao azul de metileno^(1,3).

2. **Forma adquirida** - O tratamento deve ser realizado em doentes com níveis de metahemoglobinemia superiores a 30% e/ou com sintomatologia importante (dispneia, taquicardia, cefaleias ou alterações do estado de consciência). O tratamento de primeira linha é o azul de metileno (1-2 mg/Kg/dose de uma solução a 1% administrada por via endovenosa durante 5 minutos). Os níveis de metahemoglobinemia geralmente normalizam ao fim de 1 hora após tratamento com azul de metileno. Caso seja necessário, deverá ser repetido o tratamento até um máximo de 7 mg/Kg de azul de metileno^(3,7). A ausência de resposta ao azul de metileno poderá significar coexistência de um défice de G6PD ou de níveis significativos de sulfahemoglobina (> 0,5 g/dl)⁽¹⁾. Os efeitos laterais

provocados pelo azul de metileno incluem dispneia, tremores, disúria e hemólise ligeira a moderada. Em caso de refratariedade ao azul de metileno, pode ser necessário a administração de ácido ascórbico na dose de 300-500 mg/Kg/dia. Níveis de metahemoglobinemia superiores a 70% requerem transfusão-permuda ^(1,3).

O azul de metileno é um oxidante mas o seu metabolito, o azul de leuco-metileno, é o agente redutor, sendo a diaforese II necessária nesta conversão. No entanto, como a diaforese II depende da via da hexose-monofosfato como fonte de NADPH, os doentes com défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) não devem fazer terapêutica com azul de metileno; a sua administração pode inclusive provocar hemólise e formação de mais metahemoglobina ^(1,4) (Quadro II). Pela mesma razão, deverá ser administrado igualmente soro glicosado a 5% aos doentes com metahemoglobinemia dado a maior fonte de NADPH nos glóbulos rubros resultar do catabolismo da glicose (glicólise) ^(1,3).

É de salientar que alguns fármacos e tóxicos, como a dapsona, benzocaína e anilinas, poderão produzir metemoglobinemia "rebound" cerca de 4 a 12 horas após tratamento inicial bem sucedido com azul de metileno ⁽³⁾.

No primeiro caso apresentado, apesar de ter sido instituída terapêutica com azul de metileno, não havia indicação clínica nem laboratorial para este procedimento. Uma adequada informação aos pais sobre o quadro clínico e a manutenção de uma atitude expectante seria provavelmente a atitude mais correcta.

CONCLUSÃO

A metahemoglobinemia adquirida é uma causa rara de cianose em crianças e o seu diagnóstico implica elevado grau de suspeição. Numa sociedade de consumo, em que aparentemente se perdeu o hábito de pintar sapatos, estes casos vêm alertar para a necessidade de ainda se pensar nesta etiologia e sensibilizar a população para este tipo de intoxicação. Em ambos os casos, a metahemo-

globinemia ocorreu por exposição percutânea a anilinas presentes na tinta de sapato. A quantificação da citocromo b5 redutase é importante para identificação de portadores heterozigóticos da mutação desta enzima. Estes portadores são geralmente assintomáticos mas apresentam uma susceptibilidade aumentada para a metahemoglobinemia. Do mesmo modo, nos doentes com má resposta ao azul de metileno deverá ser investigado um défice de glicose-6-fosfato-desidrogenase.

METHEMOGLOBINEMIA BY SHOE PAINT: TWO CASE-REPORTS

ABSTRACT

Cyanosis in a child may result from several causes, most commonly respiratory and cardiac ones. However, less frequent causes of cyanosis must be considered. The authors report two clinical cases of cyanosis after exposition to shoe paint and present a brief review of methemoglobinemias.

Key-words: methemoglobinemia, shoe paint.

Nascer e Crescer 2004; 13 (1): 46-49

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Bunn H. Human Hemoglobins: Normal and Abnormal; Methemoglobinemia. In: Nathan and Oski (eds). Hematology of Infancy. Philadelphia: W B Saunders Company, 1993: 718-27.
- 2 - Homig G. Abnormal Hemoglobins Causing Cyanosis. In: Behrman RE and Kligman BM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1483-5.
- 3 - Rehman H. Methemoglobinemia. West J Med 2001; 175(3): 193-6.
- 4 - Hegesh E, Hegesh Julius, Kaftory A. Congenital Methemoglobinemia with a Deficiency of Cytochrome b5. N England J Med 1986; 314: 757-61.
- 5 - Hanukoglu A, Danon PN. Endogenous methemoglobinemia associated with diarrheal disease in infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23 (1): 1-7.

6 - Li A, Wong W, Chan M et al. Normal pulse oximeter reading in a cyanotic infant. J Paediatr Child Health 2001; 37: 94-5.

7 - Lee D. Methemoglobinemia. Emedicine J 2001. <http://www.emedicine.com/emerg>

8 - Echaniz J, Fernandez J, Raso S. Methemoglobinemia and Consumption of Vegetables in Infants. Pediatrics 2001; 107: 1024-8.

9 - Conly H. Cyanosis in infants caused by nitrites in well water. JAMA 1987; 257 (20): 2788-92.

10 - Luken J. The legacy of well-water methemoglobinemia. JAMA 1987; 257 (20): 2793-5.

Correspondência:

Sónia Cristina Dias de Carvalho
Praça João XXIII, nº 471, 6º frente
4490-440 Póvoa de Varzim
E-mail: sonia070673@yahoo.com.br