

Metahemoglobinemia adquirida secundária a intoxicação por nitrito de sódio: relato de caso

Rafael Faria Pisciolaro¹, Gabriel Martinez¹, Gabriela Matielo Galli², Edna Barbosa da Silva², Júlio Flávio Meirelles Marchini*¹

¹ Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

² GRAU – Grupo de Resgate e Atenção às Urgências e Emergências, SP, Brasil.

* Autor correspondente. Endereço de e-mail: julio.marchini@fm.usp.br

RESUMO

A metahemoglobina é uma forma alterada da hemoglobina na qual parte do ferro do grupo heme é oxidado da forma ferrosa para forma férrica, alterando a afinidade e o transporte de oxigênio. Este é um relato de caso de um paciente que desenvolveu metahemoglobinemia após intoxicação por nitrito de sódio.

Palavras-Chave: Metemoglobina; Nitrito de Sódio; Intoxicação.

Introdução

Metahemoglobinemia é uma causa incomum de cianose causada pela presença significativa de metahemoglobina sérica. A hemoglobina tem parte do ferro do heme oxidado de ferroso para férrico. A forma férrica tem menor afinidade pelo oxigênio, mas isto leva a aumento da afinidade da forma ferrosa reduzindo a capacidade da hemoglobina de liberar oxigênio para os tecidos. A principal manifestação clínica é a cianose central não responsiva à administração de oxigênio suplementar¹. Pode ter causas congênitas ou adquiridas, sendo a última normalmente induzida por agentes químicos de caráter fortemente oxidante^{1,2}.

Deve ser rapidamente diagnosticada e tratada quando sintomática devido às complicações ameaçadoras a vida. O objetivo deste artigo é relatar um caso raro de metahemoglobinemia adquirida por intoxicação ao nitrito de sódio, que apresentou boa resposta após tratamento com azul de metileno.

Relato de caso

Paciente de 21 anos, previamente hígido, trazido ao Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo, pela equipe do Grupo de Resgate e atenção a Urgências (GRAU), após relato de ingestão intencional de nitrito de sódio 99,5% e queda da própria altura.

Na cena, foi encontrado inconsciente, com cianose central fixa e palidez cutânea, em escala de coma de Glasgow 6, pressão arterial 80x50 mmHg, frequência cardíaca 126 batimentos por minuto, frequência respiratória de 8 incursões por minuto, saturação de 70%, sendo optado por intubação orotraqueal com sequência rápida utilizando cânula orotraqueal 8.0 e as seguintes medicações: fentanil 1 mcg/Kg, etomidato 0.3 mg/Kg e succinilcolina 1.5 mg/Kg.

Foi mantido suporte ventilatório com FiO₂ 100% em modo assistido-controlado e PEEP de 5. Após proteção de vias aéreas com intubação orotraqueal, paciente evoluiu com pressão arterial de 120x80 mmHg e frequência cardíaca de 108 bpm. Além disso, foi monitorizado com co-oximetria e verificado, ainda na cena, níveis de metahemoglobina de 29% e saturação de O₂ próxima a 80%.

Em sala de emergência apresentava-se com pressão arterial 110x70 mmHg, frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto, ausculta pulmonar sem alterações, em escala de coma de Glasgow 10T (O4V1TM5) e ferimento corto-contuso pequeno em

região frontal esquerda sem sangramento ativo, hemodinamicamente estável sem uso de droga vasoativa. Coletada gasometria e verificada coloração acastanhada do sangue e concentração de 27% de metahemoglobina (tabela 1). Optou-se pela realização de azul de metileno 2 mg/kgem 5 minutos e introdução de sedação com propofol.

Paciente apresentou taquicardia regular com complexo QRS alargado no monitor com pulso durante infusão do azul de metileno, sem instabilidade hemodinâmica, após transcorrida aproximadamente 50% da infusão, sendo cessado a infusão de azul de metileno com retorno, quase que imediato, ao ritmo sinusal. Aguardado aproximadamente 30 minutos, foi retomada a infusão sem novas intercorrências, mantendo parâmetros vitais estáveis.

Não foi possível utilizar a oximetria de pulso durante a infusão pois o oxímetro realizava falsas leituras entre 30 e 40%, devido à interferência do azul de metileno. Após 30 minutos do término da administração da medicação, houve melhora progressiva da saturação, desaparecimento da coloração acinzentada da pele e redução da metahemoglobina para -0.2% (tabela 1).

Tabela 1. Resultado da gasometria arterial antes e após a infusão de azul de metileno

	Antes do azul de metileno	Após azul de metileno
pH	7.41	7.49
PO ₂ (mmHg)	405	92.1
PCO ₂ (mmHg)	35.1	25.9
Bicarbonato (mEq/l)	21.8	19.6
Metahemoglobina	27%	-0.2%
Base Excess	-1.7	-2.2
Lactato arterial (mg/dL)	26	14

Paciente foi admitido em Unidade de Terapia Intensiva, no mesmo dia, após tratamento em Sala de Emergência, na qual foi realizado desmame progressivo do propofol e extubado após 48h sem nenhuma sequela neurológica. Transferido para enfermaria, onde foi avaliado pela equipe de psiquiatria, que diagnosticou transtorno de ansiedade generalizada com agorafobia com baixo risco de tentativa de suicídio. Iniciado tratamento com sertralina 50mg e diazepam 10mg. Recebeu alta hospitalar e foi encaminhado para o CAPS de sua região.

Discussão

A molécula de hemoglobina é um tetrâmero formado por 4 tipos de cadeia: alfa, beta, gama ou delta. Cada cadeia é constituída de um polipeptídiodenominado globina, a qual é ligado a um grupo heme, um anel de protoporfirina IX com um único átomo de ferro no estado ferroso (Fe²⁺)^{1,3}. Cada átomo de ferro no estado ferroso pode se ligar de maneira reversível a uma molécula de oxigênio, resultando em um total de quatro moléculas de O₂ transportadas por cada molécula de hemoglobina¹.

A metahemoglobina, assim como a carboxiemoglobina e a sulfemoglobina, corresponde a um grupo de desordens da hemoglobina denominado disemoglobina, ou seja, uma espécie de hemoglobina que não se liga ao O₂^{4, 3}. A metahemoglobina forma-se quando ocorre um desbalanço entre as reações de oxidação e redução e o ferro passa do estado ferroso (Fe²⁺) para o estado férrico (Fe³⁺)⁵.

Além de não se ligar a novas moléculas de oxigênio, a metahemoglobina possui uma curva de dissociação deslocada para esquerda, em relação à curva da hemoglobina. Sendo assim, as moléculas parcialmente saturadas de oxigênio, tem uma afinidade maior pelo gás, dificultando a liberação de oxigênio para os tecidos^{5,6}. Esse fenômeno gera leituras superestimadas de saturação de oxigênio, tanto pela oximetria quanto pela gasometria. A diminuição da oferta de oxigênio para os tecidos decorre em acidose metabólica e o sangue adquire coloração marrom-chocolate⁷.

Casos de metahemoglobinemia em adultos são raros e geralmente induzidos por agentes químicos que oxidam o ferro dos grupamentos heme, além da capacidade dos mecanismos regulatórios do organismo^{8,9}. Crianças são mais suscetíveis devido menor funcionamento das enzimas redutoras⁴. A formação de metahemoglobina ocorre naturalmente, porém enzimas como NADH e NADPH são responsáveis por reduzir as moléculas de metahemoglobina e manter níveis séricos abaixo de 0,2%, conforme demonstrado na figura 1¹⁰.

Esse processo ocorre principalmente por duas vias enzimáticas: redutase de metahemoglobina dependente de NADH e redutase de metahemoglobina dependente de NADPH, sendo que essa última tem o azul de metileno como cofator que é transformado em leucoazul de metileno, metabólito responsável pela redução da metahemoglobina a hemoglobina e restituído a azul de metileno novamente¹¹.

Agentes fortemente oxidantes como o nitrito de

sódio, composto usado principalmente como conservante de alimentos, tem a capacidade de acelerar o processo de oxidação da hemoglobina de 100 a 1.000 vezes, sobrepunhando a capacidade dos sistemas redutores e levando ao aumento de metahemoglobina sérica¹². Sintomas de metahemoglobinemia são descritos conforme aumento da concentração sérica de metahemoglobina^{10,11}:

- < 3%: nenhum
- 3 a 15%: frequentemente nenhum, pele acinzentada
- 15 a 30%: cianose, sangue marrom-chocolate
- 30 a 50%: dispneia, fraqueza, síncope, saturação de oxigênio próxima a 85%.
- 50 a 70%: taquipneia, acidose metabólica, arritmias cardíacas, convulsão, rebaixamento do nível de consciência, coma
- > 70%: Óbito

Apesar da descrição clássica de sintomas associados ao nível de metahemoglobinemia, a decisão de instituir tratamento específico deve levar em conta contexto clínico e não apenas nível isolado de metahemoglobina sérica¹³. No caso descrito nunca foi identificado níveis superiores a 29%, porém paciente apresentava-se comatoso, cianose não responsiva a oxigenioterapia, saturação de oxigênio nunca superior a 85%, sendo essa provavelmente superestimada devido propriedades já descritas da metahemoglobina, gerando níveis alarmantes de

hipóxia tecidual.

Casos leves com níveis abaixo de 30%, assintomáticos ou oligossintomáticos são tratados apenas com remoção do agente oxidante e fornecimento de oxigênio suplementar para, ainda que discretamente, reduzir a hipóxia tecidual por aumento de oxigênio difundido no plasma^{11,13}.

Agora casos mais sintomáticos e com níveis superiores a 30% é indicado tratamento com antídoto específico, azul de metileno na dose de 1 a 2mg/kg por via intravenosa ou intraóssea durante 5 minutos, podendo ser repetido a cada hora, não se ultrapassando 7 mg/kg^{10,13}. Geralmente, há melhora rápida dos sintomas e decréscimo dos níveis de metahemoglobina em 30 a 60 minutos.

O azul de metileno deve ser evitado em pacientes portadores de deficiência de G6PD e/ou naqueles indivíduos com suspeita dessa síndrome (originários do mediterrâneo, Porto Rico, África ou Sudeste Asiático), pelo fato desse medicamento precipitar hemólise¹³. O tratamento para os pacientes com G6PD que apresentam metahemoglobinemia é a infusão de ácido ascórbico^{14,15}. Azul de Metileno e ácido ascórbico não foram comparados diretamente em um estudo randomizado; as evidências disponíveis sobre sua eficácia relativa vêm de relatos de casos ou pequenas séries de casos^{16,17}.

O azul de metileno também pode precipitar a síndrome serotoninérgica em indivíduos que recebem agentes serotoninérgicos, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e outros antidepressivos serotoninérgicos¹³. Isso ocorre porque o azul de metileno atua como um potente inibidor da monoamina oxidase (I-MAO), sendo uma contraindicação a esses pacientes¹⁸.

Câmara hiperbárica também constitui opção terapêutica para manter oferta de oxigênio adequada até que o nível sérico de metahemoglobina seja reconstituído ao fisiológico. Outra modalidade terapêutica, empregada principalmente em casos graves ou em falha do azul de metileno, é a exsanguinotransfusão¹⁰.

Conclusão

A metemoglobinemia é uma síndrome relativamente rara no departamento de emergência, porém com elevado grau de morbidade, sendo necessário alta suspeição por parte do médico emergencista para seu diagnóstico e correto tratamento.

Pacientes que apresentem cianose central não responsiva a oxigenioterapia, descartadas

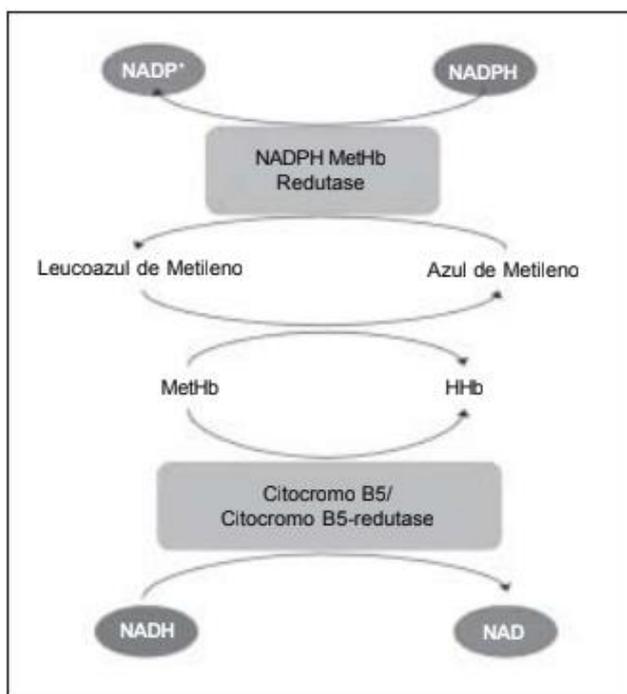


Figura 1. Via de redução da metahemoglobina.
Fonte: Adaptado de Nascimento TS, *et al*¹⁰.

causas mais comuns como cardiopatias cianóticas, devem ser investigados para metahemoglobinemia. Principalmente se identificados outros achados condizentes como sangue cor marrom-chocolate, acidose metabólica e baixa saturação de oxigênio apesar de alta pressão parcial de oxigênio na gasometria¹³.

Referências

1. Agarwal A, Prchal JT. Methemoglobinemia and other causes of cyanosis. In: Williams Hematology, 9th ed, Kaushansky K, Litchman MA, Prchal JT, et al (Eds), McGraw Hill, New York, 2015.
2. Darling R, Roughton F. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Am J Physiol* 1942; 137:56.
3. Percy MJ, McFerran NV, Lappin TR: Disorders of oxidised haemoglobin. *Blood Rev* 19:61, 2005.
4. Rodrigues DF, Vieira FC, Rodrigues MEF, Metahemoglobinemia: etiopatogenia e quadro clínico. *Rev Pediatría SOPERJ*. 2011;12 (1):8-11.
5. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42:7.
6. Umbreit J: Methemoglobin - it's not just blue: a concise review. *Am J Hematol* 82: 134, 2007.
7. Feiner JR, Bickler PE, Mannheim PD: Accuracy of methemoglobin detection by pulse CO-oximetry during hypoxia. *Anesth Analg* 111: 143, 2010.
8. Lima LRA, Gallas FRBG. Metahemoglobinemia durante a utilização de óxido nítrico em criança submetida a transplante cardíaco: relato de caso. *Rev Med (São Paulo)*. 2017 abr.-jun.;96(2):125-30.
9. Knobloch L, Saina B, Hogan A, et al. Blue babies and nitrate-contaminated wellwater. *Environ Health Perspect* 2011; 108:675.
10. Nascimento TS, Pereira ROL, Mello HLD, Costa J. Metemoglobinemia: do Diagnóstico ao Tratamento. *Ver Bras Anestesiol*. 2008; 58: 6: 651-664.
11. Skold A, Cosco DL, Klein R: Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J* 104: 757, 2011.
12. Katan MB. Nitrate in foods: harmful or healthy? *Am J Clin Nutr* 2009; 90:11.
13. Prchal JT, Mahoney DH, Burns MM, Tirnauer JS. Methemoglobinemia. Uptodate. 2020. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 21 Fev 2021.
14. Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, Beutler E. Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia. Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Ann Intern Med* 1971; 75:83.
15. Rino PB, Scolnik D, Fustiñana A, et al. Ascorbic acid for the treatment of methemoglobinemia: the experience of a large tertiary care pediatric hospital. *Am J Ther* 2014; 21:240.
16. Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(5):265.
17. Park SY, Lee KW, Kang TS. High-dose vitamin C management in dapsone-induced methemoglobinemia. *Am J Emerg Med* 2014; 32:684.e1.
18. Bradley KW, Cameron AJ: The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics* 51: 194, 2010.

Informações do Artigo

Recebido em: 23/03/2021

Aceito em: 14/04/2021

Conflito de interesse: nenhum.

Agências financiadoras: nenhuma.