

Ana Clara Burgos<sup>1</sup> , Alexandre Neves da Rocha Santos<sup>2</sup> , José Colleti Junior<sup>2</sup> , Eduardo Juan Troster<sup>2</sup> 

1. Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.  
2. Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 6 de fevereiro de 2023  
Aceito em 23 de fevereiro de 2023

**Autor correspondente:**

Alexandre Neves da Rocha Santos  
Hospital Israelita Albert Einstein  
Avenida Albert Einstein, 627/701  
CEP: 05652-900 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: alenrs@gmail.com

**Editor responsável:** Arnaldo Prata-Barbosa

**DOI:** 10.5935/2965-2774.20230018-pt

# Metemoglobinemia induzida pela dapsona em paciente pediátrico: relato de caso

## INTRODUÇÃO

A metemoglobinemia é uma condição rara e corresponde a um dos diagnósticos diferenciais de cianose na faixa etária pediátrica.<sup>(1)</sup> Os sintomas clínicos variam de acordo com os níveis de metemoglobina (MetHb) no sangue e podem ser inespecíficos. Os sintomas mais comuns são cianose central, cefaleia, fadiga e depressão respiratória,<sup>(2)</sup> sendo, por isso, fundamental o reconhecimento e o tratamento da causa subjacente. A metemoglobinemia é uma síndrome de etiologia variada, podendo ser congênita ou adquirida. Entre as causas adquiridas, destacam-se as reações a agentes químicos.<sup>(1)</sup> Uma das drogas mais comumente associadas à metemoglobinemia é a dapsona, um antibiótico da classe das sulfonas. Sua indicação tradicional é para o tratamento da dermatite herpetiforme, mas também é usada no tratamento da hanseníase e na profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* e toxoplasmose.<sup>(2-5)</sup> Seu uso na forma oral para o tratamento da acne vulgar não é bem estabelecido.<sup>(6)</sup>

Os autores apresentam o relato de caso de paciente atendido em pronto-socorro infantil e seu desfecho, com objetivo de discutir as dificuldades diagnósticas da metemoglobinemia em pediatria e chamar atenção da comunidade pediátrica para a potencial gravidade do diagnóstico e o uso indiscriminado da dapsona.

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), mediante aceitação do Termo de Consentimento Livre e CAAE 65121122.6.0000.0071.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 15 anos de idade, em uso contínuo de dapsona via oral para tratamento de acne vulgar há 18 dias. Procurou o pronto-socorro infantil de hospital secundário no dia 28 de agosto de 2022 com queixa de cianose central e periférica em piora progressiva há 2 dias. Referia sintomas inespecíficos de cefaleia, tontura e mialgia na semana anterior, com melhora espontânea. Em primeiro atendimento, apresentava saturação máxima de oxigênio de 83% em ar ambiente, sem qualquer queixa de dispnéia ou desconforto respiratório associado. Após coleta de exames, foi evidenciada MetHb de 9,7% (valor de referência de 0,0 - 1,5), estabelecendo-se o diagnóstico de metemoglobinemia. Foi realizada dose de azul de metileno 1mg/kg por via endovenosa. Em nova coleta laboratorial, apresentava MetHb 2,2% (sem horário referido). Em um terceiro controle, constatou-se MetHb de 3,4%, sendo administrada outra dose de azul de metileno. Foi solicitada internação hospitalar no mesmo dia, para manejo clínico e investigação diagnóstica. A paciente foi transferida para unidade de terapia intensiva (UTI) do HIAE. Os exames laboratoriais estão apresentados na tabela 1.

À admissão na UTI, a paciente se apresentava em regular estado geral, corada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril, reativa e colaborativa. Ao exame do sistema cardiovascular, apresentava frequência cardíaca de 100bpm e pressão arterial de 105 x 75mmHg e, à ausculta cardiovascular, tinha bulhas rítmicas normofonéticas a dois tempos sem sopros audíveis. A paciente queixava-se de dor leve em região precordial, sem irradiação.



Ao exame pulmonar, apresentava murmúrios vesiculares presentes bilateralmente, sem ruídos adventícios e com saturação de 98% em ar ambiente. O tempo de enchimento capilar foi de 2 segundos, sem sinais de edema. Demais

sistemas mostraram-se sem alterações ao exame físico. Na admissão, foi realizada coleta de exames laboratoriais e eletrocardiograma, devido à dor precordial, e foi administrada dipirona 500mg via oral.

**Tabela 1** - Exames laboratoriais

	Serviço externo 27 de agosto de 2022	Hospital Israelita Albert Einstein 29 de agosto de 2022 - 1h45	Valores de referência
Hemácias	-	3,45	4,10 - 5,10
Hemoglobina	11,5	10,1	12 - 14,8
Hematócrito	34	30	36 - 43
Leucócitos	6.680	6.200	4.500 - 13.000
Neutrófilos	59%	62%	-
Eosinófilos	3%	5,2%	-
Basófilos	1%	0,3%	-
Linfócitos	24%	23,4%	-
Monócitos	13%	8,9%	-
Plaquetas	171.000	193.000	150.000 - 450.000
Bilirrubina direta	-	0,4	0 - 0,3
Bilirrubina indireta	-	0,7	0,1 - 0,9
Bilirrubina total	-	1,1	0,1 - 1,2
Cálcio iônico (mmol/L)	1,17	1,17	1,14 - 1,31
Creatinina	0,7	0,56	0,50 - 0,90
Fosfatase alcalina	-	77	57 - 254
Gama GT	-	11	4 - 16
Glicose	81	100	70 - 99
Magnésio	-	1,7	1,3 - 2,1
pH (oximetria arterial)	-	7,374	7,35 - 7,45
Potássio	3,4	3,9	3,5 - 5
Sódio	139	138	135 - 145
TGO	24	15	0 - 23
TGP	16	10	0 - 18
Ureia	28	19	18 - 45
pCO <sub>2</sub>	-	42,8	35 - 45
pO <sub>2</sub> (gasometria arterial)	-	37,8	80 - 90
BE (gasometria arterial)	-	- 0,3	- 2 - 2
HCO <sub>3</sub> (gasometria arterial)	-	24,4	24 - 28
CO <sub>2</sub> total (gasometria arterial)	-	25,7	23 - 27
Saturação de Hb (gasometria arterial)	-	66,1	96 - 97
p50 (gasometria arterial)	-	29,9	24 - 28
FO <sub>2</sub> Hb	-	64,1	94 - 99
Carboxihemoglobina	-	0,1	0 - 2
Meta-hemoglobina	27 de agosto de 2022 - 2,2% (após azul de metileno)	2,9	0,2 - 0,6
	28 de agosto de 2022 - 3,4%		
	29 de agosto de 2022 - 2,9%		

Gama GT - gamaglutamil transferase; TGO - transaminase oxalacética; TGP - transaminase pirúvica; pCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono; pO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio; HCO<sub>3</sub> - bicarbonato; CO<sub>2</sub> - dióxido de carbono; FO<sub>2</sub>Hb - fração de oxi-hemoglobina.

Durante a internação, a paciente necessitou de oxigênio em cateter nasal 1L/minuto no primeiro dia, evoluindo assintomática e mantendo os valores de MetHb dentro da normalidade. Não foram necessárias novas doses de azul de metileno. A paciente recebeu alta após 2 dias, evoluindo com completa resolução dos sintomas.

## DISCUSSÃO

A metemoglobinemia e suas consequências para o paciente estão muito bem definidas na literatura. No entanto, essa condição nem sempre é considerada diagnóstico diferencial nas emergências hospitalares que cursam com cianose aguda sem sinais de cardiopatia associada.<sup>(1)</sup>

A metemoglobinemia é caracterizada por níveis de MetHb > 2% no sangue.<sup>(1)</sup> Seu aumento é decorrente da oxidação da porção de ferro da hemoglobina do estado ferroso (Fe<sup>2+</sup>) para o estado férrico (Fe<sup>3+</sup>). Essa transformação faz com que a hemoglobina tenha menor afinidade pelo oxigênio, sendo incapaz de transportá-lo e deslocando a curva de dissociação do oxigênio para a esquerda.<sup>(2)</sup> O resultado é a hipóxia tecidual. Em circunstâncias normais, níveis baixos de MetHb de aproximadamente 1% são mantidos por meio de mecanismos regulatórios.<sup>(3)</sup> A via do citocromo b5-MetHb redutase corresponde a cerca de 95 a 99% da redução e remoção da MetHb. A via dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) requer glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e é responsável por cerca de apenas 5% da redução. Essa via pode ser potencializada por fatores exógenos, como o azul de metileno.<sup>(3)</sup>

A suspeita diagnóstica de metemoglobinemia é feita na presença dos sintomas clínicos associados à baixa saturação da oxi-hemoglobina, evidenciada pela oximetria de pulso e confirmada pela gasometria arterial.<sup>(5)</sup>

Apesar da metemoglobinemia se tratar de uma causa rara de cianose na faixa etária pediátrica, seu tratamento é muito específico. Por isso, é importante que essa hipótese seja considerada e investigada por meio do nível de MetHb no sangue, permitindo que o tratamento seja iniciado precocemente.

O tratamento da metemoglobinemia varia de acordo com a severidade dos sintomas do paciente. Pacientes assintomáticos e com níveis de MetHb < 20% necessitam somente de suporte e exclusão da causa do distúrbio. Para pacientes com MetHb > 20% ou sintomáticos, a recomendação é o tratamento imediato com o antídoto.<sup>(3)</sup>

O azul de metileno é a droga de escolha. Seu mecanismo de ação proporciona a redução de MetHb em hemoglobina novamente. Porém, altas doses de vitamina C funcionam como alternativa eficaz.<sup>(2)</sup> Em geral, uma dose por via endovenosa de azul de metileno (1 - 2mg/kg) por 5 minutos é suficiente para proporcionar queda significativa dos níveis de MetHb sanguíneas, com melhora dos sintomas. A necessidade de uma segunda administração é rara.<sup>(2)</sup> É importante ressaltar que a administração do azul de metileno deve ser feita com cautela, uma vez que seu excesso pode levar a riscos para o paciente, como hemólise e aumento paradoxal da MetHb para níveis maiores que 10%.<sup>(3)</sup>

Ressalta-se aqui que, na paciente em questão, uma segunda dose de azul de metileno foi administrada, mesmo com a paciente assintomática e com níveis de MetHb de 3,4%, ou seja, sem recomendação clínica para tal. Apesar disso, a paciente evoluiu bem e não apresentou consequências.

A maior parte dos casos de metemoglobinemia induzida pela dapsona se dá justamente em seus usos mais habituais e já estabelecidos fortemente na literatura, como hanseníase e dermatite herpetiforme. Percebe-se a necessidade de se atentar para outros usos menos frequentes de tal medicamento. É importante destacar que, no caso apresentado, o uso da dapsona via oral estava sendo realizado para o tratamento de acne vulgar, o que, apesar de correto, não é de uso rotineiro na dermatologia, devido aos potenciais efeitos colaterais, sendo preferido seu uso tópico.<sup>(6,7)</sup> Os pediatras e os dermatologistas devem estar atentos aos efeitos colaterais do uso contínuo da dapsona.

## REFERÊNCIAS

- Rodrigues DF, Vieira FC, Rodrigues ME. Metahemoglobinemia: etiopatogenia e quadro clínico. *Rev Ped SOPERJ*. 2011;12(1):8-11.
- Kabir H, Lakshmanan R, Gopinath S, Bhonagiri D. Dapsone-induced methemoglobinemia--A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(5):e04054.
- Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J*. 2011;104(11):757-61.
- Alyahya B, Alalshaikh A, Sabbahi G, Alnowiser M, Al-Mohawes M. Methylene blue infusion to treat severe dapsone-induced methemoglobinemia in a pediatric patient. *Cureus*. 2021;13(10):e18853.
- Hindka A, Huynh D, Verghese PS. Dapsone-induced methemoglobinemia in pediatrics post-renal transplant. *Pediatr Transplant*. 2021;25(3):e13921.
- Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):377-84.
- Searle T, Al-Niimi F, Ali FR. Dapsone for acne: still in use after half a century! *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(7):2036-9.