

Informação Clínica

Anestesia para Correção de Refluxo Gastroesofágico por Videolaparoscopia em Criança Portadora de Metemoglobinemia. A Propósito de Um Caso *

Fabício Dias Assis¹, Marcelo Negrão Lutti², Laércio Freire Ataíde¹,
Guilherme Augusto Ciaco de Carvalho¹, Antônio Márcio S. Arantes Pereira TSA³

Assis FD, Lutti MN, Ataíde LF, Carvalho GAC, Pereira AMSA - Anesthesia for Videolaparoscopic Gastroesofagic Reflux Correction in Child with Methemoglobinemia. Case Report

KEY WORDS - COMPLICATIONS: methemoglobinemia; SURGERY: Pediatric, videolaparoscopic

A metemoglobinemia pode ser hereditária, congênita ou adquirida. A hereditária é uma afecção com traço autossômico recessivo, que resulta em anormalidades metabólicas que alteram a conversão da metemoglobina em hemoglobina, ou anormalidades na própria molécula da hemoglobina¹. Assim, a metemoglobinemia pode ser causada pela redução enzimática defeituosa (deficiência de NADH-metemoglobina reductase, deficiência de citocromo b₅), ou por hemoglobinas anormais resistentes à redução enzimática (hemoglobina M)¹.

A propósito de um caso de criança portadora de metemoglobinemia congênita que submeteu-se a correção de refluxo gastroesofágico por videolaparoscopia, resolvemos relatá-lo e discorrer sobre as formas clínicas, a fisiopatologia e o controle da metemoglo-

binemia. Entendemos que desta forma poderemos oferecer substrato para conduta anestésica nestes pacientes, visto que não encontramos nenhum relato semelhante na literatura nacional.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 1 ano e 4 meses de idade, 6,800 kg, 71,5 cm de altura e estado físico ASA II. Foi internada no dia anterior à cirurgia apresentando-se corada, hidratada, eupneica, acianótica, anictérica, afebril e frequência cardíaca de 96 bpm. Fazia uso de azul de metileno via retal há 1 ano.

Os exames laboratoriais pré-operatórios revelaram hemoglobina de 12,1 g.dl⁻¹ e hematócrito de 38%. A eletroforese da hemoglobina (trimestral) revelou percentagens de metemoglobinemia inferiores a 5% durante os 12 meses anteriores à cirurgia.

Não foi feita medicação pré-anestésica. No centro cirúrgico a paciente foi monitorizada com cardioscópio em D_{II} e oxímetro de pulso.

Com a criança em cefaloaclive de 30°, a indução anestésica foi realizada sob máscara com oxigênio e halotano 1,5% em sistema de Baraka, (Mapleson D). Pela dificuldade de acesso venoso periférico e por solicitação do intensivista, foi puncionada a veia jugular interna

* Trabalho realizado no CET/SBA do Instituto Penido Burnier e Centro Médico de Campinas, SP

1. ME2 do CET/SBA.

2. Instrutor do CET/SBA.

3. Co-Responsável pelo CET/SBA.

Apresentado em 20 de outubro de 1997

Aceito para publicação em 01 de dezembro de 1997

Correspondência para Dr. Antonio Márcio S. Arantes Pereira
Rua Fernando Carlos Orsini de Castro, 48
13200-420 Jundiaí, SP

© 1998, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

direita. A seguir foi injetado vecurônio $0,07 \text{ mg.kg}^{-1}$ e procedeu-se a intubação orotraqueal. A anestesia foi mantida com halotano a 1% e oxigênio, com ventilação controlada, cuja monitorização foi feita pela medida da pressão traqueal e da P_{ETCO_2} .

A cirurgia teve duração de 65 minutos, não havendo intercorrências, e a SpO_2 se mostrou sempre igual ou maior que 97%.

A paciente recebeu alta hospitalar 24 horas após o ato anestésico-cirúrgico em perfeitas condições.

DISCUSSÃO

No presente caso não houve qualquer intercorrência com a técnica anestésica empregada. Não encontramos relatos na literatura que contra-indicassem o emprego de benzodiazepínicos, hipnóticos, halogenados, opióides ou bloqueadores neuromusculares. A contra-indicação formal é a prilocaína, que pode desencadear metemoglobinemia porque a ortotoluidina, um produto de sua metabolização, é responsável pela oxidação da hemoglobina em metemoglobina². No entanto, discorreremos sobre alguns aspectos que acreditamos possam ser úteis no manuseio destes pacientes.

Oxidação da Hemoglobina

A função primordial da hemoglobina é o transporte de oxigênio aos tecidos. Sua ligação ao oxigênio, no pulmão, é um fenômeno reversível e dependente da PaO_2 , mas também influenciada pela PCO_2 , pH e 2,3-DPG. A hemoglobina oxigenada possui o ferro (Fe) do núcleo heme na forma férrica (3+). Já a desoxihemoglobina (também conhecida por hemoglobina reduzida) formada por liberação do oxigênio nos tecidos carrega o íon ferroso (2+). As duas conformações são na verdade compostos reduzidos.

Durante os repetidos ciclos oxigenação-desoxigenação, uma pequena quantidade da

hemoglobina é oxidada à metemoglobina. Esta molécula possui a sexta posição do átomo de Fe, anteriormente ocupada pelo oxigênio, agora ligada à água ou a uma hidroxila, dependendo do pH. Na metemoglobina o Fe permanece na forma férrica e não mais se liga ao oxigênio, ligando-se rapidamente com diversos ânions (cianeto, fluoreto, etc.) formando complexos. A metemoglobina praticamente não se regenera espontaneamente, mas pode ser reconvertida à hemoglobina por ação de sistemas enzimáticos eritrocitários. Estima-se que 3% de nossa hemoglobina seja oxidada à metemoglobina diariamente³. No entanto, sob condições fisiológicas a quantidade desta última permanece abaixo de 1% por ação destes sistemas redutores.

O exato mecanismo molecular de auto-oxidação da hemoglobina não está completamente compreendido. Apesar da presença de oxigênio ser necessária para o fenômeno, parece que pequena tensão deste gás tem maior efeito oxidante sobre a hemoglobina que grandes quantidades⁴. Fosfatos orgânicos como o 2,3-DPG além de favorecerem a formação de desoxihemoglobina aumentam também o ritmo de auto-oxidação da hemoglobina. Além do oxigênio, muitas drogas e compostos químicos têm a capacidade de oxidar a hemoglobina, tais como nitritos, aminas, fenois etc (quadro I). Teoricamente qualquer substância doadora de um elétron tem a propriedade de formar metemoglobina.

Redução da Metemoglobina

O eritrócito possui diversos mecanismos de redução da metemoglobina extremamente eficientes em condições fisiológicas normais. O mais importante deles é sem dúvida o sistema da Metemoglobina Redutase NADH Dependente, enzima que reduz o citocromo b₅, que por sua vez reduz a metemoglobina não enzimaticamente. Este conjunto enzimático é determinado por um gene localizado no cromossomo²². Sua deficiência ocasiona a metemoglobinemia congênita.

Quadro I - Efeito tóxico sobre a Molécula de Hemoglobina

Agente	Metemoglobina	Sulfemoglobina
Acetanilida, fenacetina	+	+
Nitritos (amilo, sódio, potássio, nitroglicerina)	+	+
Trinitrotolueno, nitrobenzeno	+	+
Anilina, hidroilamina, dimetilamina	+	+
Sulfanilamida	+	+
Ácido para-aminossalicílico	+	
Dapsona	+	
Primaquina, cloroquina	+	
Prilocaína, benzocaína	+	
Menadiona, naftoquinona	+	
Naftaleno	+	
Resorcinol	+	
Fenilidrazina	+	+

Um sistema redutor auxiliar é constituído pela NADPH Metemoglobina Redutase, que normalmente responde por apenas 5% da reconversão da metemoglobina. Todavia ele assume importância em pacientes deficientes em redutase NADH dependente, especialmente porque por seu intermédio o azul de metileno recupera a metemoglobina⁵. A NADPH metemoglobina redutase atua inicialmente reduzindo a flavina, que em seguida reduz a metemoglobina não enzimaticamente. Esta é a base para o emprego de riboflavina em pacientes com deficiência congênita de redutase NADH dependente⁶.

O glutatión (GSH) e o ácido ascórbico reduzem a metemoglobina diretamente, sem a participação de qualquer enzima. Entretanto, em condições normais o papel desempenhado por estes agentes não parece significativo, já que pacientes com deficiência de glutatión sintetase ou de vitamina C não apresentam metemoglobinemia^{7,8}.

Tipos de Metemoglobinemia

A metemoglobinemia adquirida é a forma mais freqüente deste distúrbio, causada pela exposição a agentes oxidantes. Mesmo possuindo o eritrócito uma poderosa capacidade

reduzora da metemoglobina (até 250 vezes maior do que o ritmo de auto-oxidação da hemoglobina)⁹, ela pode ser sobrepujada por uma alta taxa de oxidação induzida por determinados compostos químicos, sobrevivendo a metemoglobinemia. Apesar de, na maioria dos casos, a quantidade de metemoglobina formada não trazer conseqüências clínicas significativas, ocasionalmente pode haver risco de vida se não diagnosticada e tratada a tempo^{4,10,11}.

Nitritos e nitratos contidos em alimentos como aditivos são os agentes que mais comumente provocam metemoglobinemia¹². O nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina são metabolizados dentro da hemácia por reação não enzimática oxidando a oxihemoglobina. Acúmulo de metemoglobina constitui portanto uma das conseqüências da sobredose desse vasodilatadores. A metemoglobinemia induzida por derivados da anilina representa um problema relativamente comum, já que estas substâncias são extensivamente usadas na indústria e freqüentemente encontradas em produtos de uso doméstico. De especial interesse para o anestesiológista consiste o fato de alguns anestésicos locais como a benzocaína e a prilocaína também estarem implicados em casos de metemoglobinemia. Esta última, em doses superiores a 10 mg.kg⁻¹ para bloqueios regionais

pode levar ao acúmulo de seu metabólito o-toluidina, potente agente oxidante capaz de induzir à metemoglobinemia ¹¹. O uso da mistura eutética de lidocaína e prilocaína parece seguro, mesmo em neonatos que possuem menor capacidade de reduzir a metemoglobina formada ¹³. Com efeito, cumpre salientar que também os lactentes, por apresentarem menor quantidade de metemoglobina redutase NADH dependente, são sempre mais sensíveis aos efeitos dos agentes oxidantes.

As metemoglobinemias hereditárias podem ser divididas em duas categorias: aquela em que a hemoglobina é normal e o distúrbio é oriundo da deficiência do sistema enzimático redutor eritrocitário e as que são originadas de doenças da hemoglobina, como a hemoglobina M e as hemoglobinas instáveis.

A deficiência da redutase NADH dependente constitui uma desordem rara mas de incidência pouco conhecida. Hansen e col detectaram um caso de metemoglobinemia com cianose entre 3.000 soldados americanos que receberam profilaxia contra malária na Guerra da Coréia. Os indivíduos heterozigotos não têm níveis elevados de metemoglobina e só apresentam cianose quando expostos a substâncias oxidantes. Sua detecção portanto só é possível através de ensaio enzimático. Com este método, Moore e col detectaram dois heterozigotos entre 555 indivíduos judeus ¹⁴. Já os homozigotos evoluem com metemoglobinemia devido à ausência da enzima redutase.

A desordem da hemoglobina M compreende 5 subtipos de hemoglobinas variantes, onde a substituição de um aminoácido próximo ao núcleo heme cria um ambiente anormal para o Fe, acarretando sua rápida oxidação. Em condições fisiológicas, a metemoglobina assim gerada é muito lentamente reduzida. Tendo em vista ainda o seu alto potencial de re-oxidação, este distúrbio determina uma oxidação quase que irreversível da hemoglobina. Alguns pacientes com hemoglobinas instáveis podem cursar com metemoglobinemia, apesar dela não ser o problema primário desta doença, e sim a

hemólise. A formação de metemoglobina tem lugar habitualmente quando ocorre estímulo com drogas oxidantes, tais como as sulfonamidas.

Aspectos Clínicos

Cianose na ausência de doença cardiopulmonar deve levantar a suspeita de distúrbio relacionado à hemoglobina, em especial a metemoglobinemia. Quando a taxa de metemoglobina atinge 1,5 g/dl a cianose clínica se torna evidente ¹⁵, em contraste com os 5 g/dl de desoxihemoglobina necessários para o surgimento deste sinal em pacientes normais.

Quando hereditária, a metemoglobinemia determina cianose desde o nascimento, com exceção das crianças com hemoglobina M de cadeia β , que se tornarão cianóticas mais tardiamente com o desaparecimento da hemoglobina fetal. Existem dois tipos de metemoglobinemia por deficiência de redutase NADH dependente: no Tipo I a sintomatologia clínica é pobre a despeito da cianose. Os pacientes são mais azuis do que doentes! Níveis de metemoglobina até 20% são bem tolerados. Acima de 40% entretanto eles podem exibir cefaléia (pela hipoxemia) e intolerância ao esforço ¹⁶. A expectativa de vida é normal. O Tipo II é uma condição menos comum e mais grave da doença, acompanhada de retardo mental. A deficiência enzimática está presente não apenas na hemácia, mas disseminada por vários outros tecidos. Nas hemoglobinas instáveis, os sinais e sintomas provocados pela hemólise dominam o quadro clínico.

Na metemoglobinemia adquirida, a cianose muitas vezes cursa em paralelo com sintomas tóxicos relacionados ao agente químico oxidante que ocasionou o processo. É fundamental que se obtenha uma história clínica minuciosa, questionando-se sobre possível exposição a tais agentes. Há que se ter em mente ainda que um rápido diagnóstico e tratamento pode salvar a vida do paciente ¹¹.

Diagnóstico e Tratamento

O sangue contendo mais de 10% de metemoglobina tem aspecto vermelho escuro ou acastanhado, que não se altera mesmo quando vigorosamente agitado em contato com ar. A sulfemoglobinemia, condição que também produz este achado, é extremamente rara. A demonstração e quantificação da metemoglobina são obtidas através da espectrofotometria, detectando-se faixa de absorção entre 500 e 700 nm no hemolisado livre de estroma. Hemoglobinas anormais podem ser diagnosticadas por eletroforese. Cianose de longa duração, presente em pais e filhos, sugere a possibilidade da hemoglobina M. Afetando a cadeia α , manifesta-se logo ao nascer. Surgirá mais tardiamente entretanto se envolver a cadeia β . Quando acomete o paciente e seus irmãos, mas não seus pais ou filhos, o raciocínio deve ser orientado para a deficiência da metemoglobina redutase dependente de NADH, que poderá ser confirmada por ensaio enzimático.

Na metemoglobina adquirida o agente tóxico deve ser identificado e removido, quer seja através de lavagem gástrica, catárticos e eventualmente hemodiálise nos quadros graves, com taxas de metemoglobina acima de 70%. Na maioria das vezes os pacientes não necessitam de terapia específica. Todavia, naqueles que se encontram sintomáticos, com níveis de metemoglobina acima de 40% ou em rápida elevação, o emprego de azul de metileno, 1 a 2 mg.kg⁻¹, por via venosa (solução a 1%), está indicado. A mesma quantidade pode ser repetida após uma hora, caso a cianose persista. Dose acumuladas que ultrapassem 7 mg.kg⁻¹ podem provocar tremores, dispnéia, cianose, dor torácica e anemia hemolítica. O efeito do azul de metileno se dá através da ativação da NADPH metemoglobina redutase dormente, devendo portanto ser evitado em pacientes deficientes em G-6-PD, nos quais agravamentos da metemoglobinemia estão descritos. Na impossibilidade do uso do azul de metileno a escolha recai sobre a administração de ácido ascórbico, lembrando-se con-

tudo que a redução da metemoglobina por ele promovida se dá muito lentamente.

Devido a condição usualmente benigna da deficiência hereditária da redutase dependente de NADH, nenhum tratamento costuma ser necessário, a não ser por motivos cosméticos. Neste caso recomenda-se a administração de ataque de azul de metileno na dose de 1 mg.kg⁻¹, por via venosa, seguido de 100 a 300 mg diários, por via oral ou retal. No entanto, o uso crônico deste agente acarreta irritação do trato urinário além de manter a urina com coloração azul ou verde. O emprego alternativo de ácido ascórbico (0,5 a 1,0 g por dia) está também associado à irritação vesical, bem como aumento da excreção de oxalatos e formação de cálculos. A administração oral de 30 mg/dia de riboflavina (vit. B₂) reduz gradativamente a metemoglobina eritrocitária, mantendo sua taxa em torno de 5% sem efeitos colaterais¹⁷. Seria então a droga de escolha no manuseio da metemoglobinemia congênita. Todavia, nenhum dos agentes acima tem qualquer efeito no retardo mental da variante Tipo II desta desordem. Até o presente momento não existe qualquer tratamento para a doença da hemoglobina M, na medida em que o defeito reside na estrutura molecular da hemoglobina.

No paciente cirúrgico, portador de metemoglobina, além de criteriosa avaliação clínica, entendemos que deve ser considerado o emprego profilático do azul de metileno e ter esta droga à disposição para tratamento de eventual surto de metemoglobinemia.

Assis FD, Lutti MN, Ataíde LF, Carvalho GAC, Pereira AMSA - Anestesia para Correção de Refluxo Gastroesofágico por Videolaparoscopia em Criança Portadora de Metemoglobinemia. A Propósito de Um Caso

UNITERMOS: CIRURGIA: Pediátrica, videolaparoscópica; COMPLICAÇÕES: metemoglobinemia

REFERÊNCIAS

01. Reider RF - Metemoglobinemia e Sulfemoglobinemia, em: Wyngaarden JB, Smith LH, Tratado de Medicina Interna, 18ª Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990:832-834.
02. Strichartz GR, Covino BG - Local Anesthetics, em: Miller RD, Anesthesia, 3rd Ed, New York, Churchill Livingstone, 1990;437-440.
03. Jaffé ER, Neumann G - A comparison of the effect of menadione, methylene blue and ascorbic acid on the reduction of methemoglobin in vivo. *Nature*, 1964;202:607-608.
04. Mansouri A - Methemoglobinemia. *Am J Med Sci*, 1985;289:200-209.
05. Jaffé E - Hereditary methemoglobinemia associated with abnormalities in the metabolism of erythrocytes. *Am J Med*, 1966;41:786-798.
06. Hirano M, Matsuki T, Tanishima K et al - Congenital methemoglobinemia due to NADH methaemoglobin reductase deficiency: Successful treatment with oral riboflavin. *Br J Haematol*, 1981;47:353-359.
07. Mohler DN, Majerus PW, Minnich V et al - Glutathione synthetase deficiency as a cause of hereditary hemolytic disease. *New Engl J Med*, 1970;283:1253-1257.
08. Wallerstein RO, Wallerstein Jr RO - Scurvy. *Semin Hematol*, 1976;13:211-218.
09. Jaffé ER - Methemoglobinemia. *Clin Haematol*, 1981;10:99-121.
10. Dixon DS, Reisch RF, Santinga PH - Fatal methemoglobinemia resulting from ingestion of isobutyl nitrate, a "room odorizer" widely used for recreational purposes. *J Foren Sci*, 1981;26:587-593.
11. Kreutz RW, Kinni ME - Life threatening toxic methemoglobinemia induced by Prilocaine. *Oral Surg*, 1983;56:480-482.
12. Smith RP, Olson MV - Drug induced methemoglobinemia. *Semin Hematol*, 1973;10:253-268.
13. Taddio A, Shennan AT, Stevens B et al - Safety of lidocaine-prilocaine cream in the treatment of pre-term neonates. *J Ped*, 1995;127:1002-1005.
14. Moore MR, Conrad ME, Bradley Jr EL et al - Studies of nicotinamide adenine dinucleotide methemoglobin reductase activity in a Jewish population. *Am J Hematol*, 1982;12:13-18.
15. Finch CA - Methemoglobinemia and Sulfhemoglobinemia. *New Engl J Med*, 1948;239:470-478.
16. Jaffé ER - Methemoglobinemia. *Clin Haematol*, 1981;10:99-122.
17. Kaplan JC, Chirouze M - Therapy of recessive congenital methaemoglobinemia by oral riboflavin. *Lancet*, 1978;2:1043-1044.