

# Metemoglobinemia: do Diagnóstico ao Tratamento\*

## *Methemoglobinemia: from Diagnosis to Treatment*

Tatiana Souza do Nascimento<sup>1</sup>, Rodrigo Otávio Lami Pereira, TSA<sup>2</sup>, Humberto Luiz Dias de Mello, TSA<sup>3</sup>, José Costa, TSA<sup>4</sup>

### RESUMO

Nascimento TS, Pereira ROL, Mello HLD, Costa J — Metemoglobinemia: do Diagnóstico ao Tratamento.

**JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS:** A metemoglobina é a forma oxidada da hemoglobina, que além de não se ligar ao oxigênio, aumenta a afinidade deste pela porção parcialmente oxidada da hemoglobina. A concentração aumentada da metemoglobina no sangue decorre de alterações congênitas e de exposição a agentes químicos diversos, resultando em quadro com múltiplos diagnósticos diferenciais, que se não tratado pode levar ao óbito. Foi feita revisão sobre o assunto, dando ênfase às informações relevantes para o manuseio clínico dos pacientes.

**CONTEÚDO:** Quando a concentração sangüínea de metemoglobina está acima de 1,5% surge a cianose, característica principal da doença. Os pacientes apresentam sangue arterial de coloração marrom-escuro com a PaO<sub>2</sub> normal. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes que apresentem cianose e baixa leitura de saturação ao oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>), sem que haja comprometimento cardiopulmonar significativo. A co-oximetria é o método padrão-ouro e define o diagnóstico. No tratamento dos pacientes devem ser considerados o caráter agudo ou crônico da síndrome (etiologia) e a gravidade dos sintomas. A concentração sangüínea de metemoglobina é importante, sobretudo nos casos agudos. O tratamento básico consiste na remoção do agente causador, administração de oxigênio e observação. Casos graves devem ser tratados com azul-de-metileno, antídoto específico, porém ineficaz em algumas situações.

**CONCLUSÃO:** A metemoglobinemia é condição potencialmente grave, cujo diagnóstico depende do alto grau de suspeição. Em geral, os anesthesiologistas, no período perioperatório, são os primeiros a detectarem o problema e devem liderar a condução do tratamento.

**Unitermos:** COMPLICAÇÕES: metemoglobinemia; MONITORIZAÇÃO: oximetria de pulso, co-oximetria.

### SUMMARY

Nascimento TS, Pereira ROL, Mello HLD, Costa J — Methemoglobinemia: from Diagnosis to Treatment.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Methemoglobin is the oxidized form of hemoglobin, which does not bind oxygen and increases the affinity of oxygen for the partially oxidized portion of hemoglobin. Increased levels of methemoglobin in the blood are secondary to congenital changes and exposure to several chemical agents, resulting in a disorder with several differential diagnoses, which it can lead to death if it is not treated. The objective of this report was to review this subject, emphasizing relevant information for the clinical management of patients with methemoglobinemia.

**CONTENTS:** When the concentration of methemoglobin in the blood is above 1.5%, the patient develops cyanosis, the main characteristic of this disorder. The color of the arterial blood changes to dark brown with normal PaO<sub>2</sub>. One should suspect the diagnosis in patients with cyanosis and low saturation (SpO<sub>2</sub>) without significant cardiopulmonary dysfunction. Co-oximetry is the gold standard and defines the diagnosis. Treatment should be based on whether the syndrome is acute or chronic (etiology) and on the severity of symptoms. Blood levels of methemoglobin are important, especially in acute cases. Basic treatment includes removal of the agent responsible for the disorder, administration of oxygen, and observation. Severe cases should be treated with the specific antidote, methylene blue, which is not effective in some situations.

**CONCLUSIONS:** Methemoglobinemia is a potentially severe disorder, whose diagnosis depends on a high degree of suspicion. In general, anesthesiologists are the first to detect the problem in the preoperative period and should lead the treatment.

**Key Words:** COMPLICATIONS: methemoglobinemia; MONITORING: pulse oximetry, co-oximetry.

\*Recebido do (Received from) Serviço de Anestesiologia do Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ

1. Anestesiologista; Médico do Serviço de Anestesiologia do Instituto Nacional de Cardiologia
2. Anestesiologista do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, RJ
3. Anestesiologista; Responsável pelo CET/SBA Prof. Bento Gonçalves do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho — UFRJ
4. Anestesiologista; Responsável pelo CET Hospital Naval Marcílio Dias

Apresentado (Submitted) em 16 de janeiro de 2008  
Aceito (Accepted) para publicação em 18 de agosto de 2008

Endereço para correspondência (Correspondence to):  
Dra. Tatiana Souza do Nascimento  
Av. Prof. Dulcídio Cardoso, 1.200/1606 — Bl. 01 — Barra da Tijuca  
22620-311 Rio de Janeiro, RJ  
E-mail: tatiana\_nascimento@ig.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2008

### INTRODUÇÃO

A metemoglobinemia (MetHba) é síndrome clínica causada pelo aumento da concentração de metemoglobina (MetHb) no sangue<sup>1</sup>, que ocorre tanto por alterações congênitas (crônicas) na síntese ou no metabolismo da hemoglobina (Hb), como em situações agudas de desequilíbrio nas reações de redução e oxidação (desequilíbrio redox) induzidas pela exposição a agentes químicos diversos<sup>2,3</sup>. A principal característica da MetHba é cianose central, que não responde à oxigenoterapia<sup>4-7</sup>, podendo levar à diminuição da oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>). Com prevalência de difícil estimativa, abrangendo casos leves provavelmente subdiagnosticados e casos fatais, a MetHba muitas vezes se apresenta no período perioperatório, devendo ser do conhecimento de todo o anesthesiologista.

## ETIOPATOGENIA

A molécula de Hb corresponde a um tetrâmero, formado por cadeias alfa, beta, gama ou delta. A forma de Hb mais comum nos adultos (HbA) é composta de duas cadeias  $\alpha$  e de duas cadeias  $\beta$ . Cada cadeia da Hb é constituída de um polipeptídeo globina ligado a um grupo prostético heme, o qual consiste em um anel de protoporfirina IX complexado com um único átomo de ferro no estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Assim, há quatro átomos de ferro em cada molécula de Hb. Cada átomo de ferro no estado ferroso pode se ligar reversivelmente a uma molécula de  $\text{O}_2$  somando um total de quatro moléculas de  $\text{O}_2$  transportadas por cada molécula de Hb <sup>8</sup>. A MetHb, bem como a carboxiemoglobina (COHb) e a sulfemoglobina (SHb), corresponde à uma disemoglobina (disHb), ou seja, uma espécie de Hb que não se liga ao  $\text{O}_2$ . A MetHb é a forma oxidada da Hb, cujo  $\text{Fe}^{2+}$  da porção heme está oxidado ao estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e, por isso, não consegue se ligar ao oxigênio. O  $\text{Fe}^{3+}$  provoca ainda mudança alostérica na porção heme da Hb parcialmente oxidada, aumentando sua afinidade pelo  $\text{O}_2$ . Assim, além de a MetHb não se ligar ao  $\text{O}_2$ , ela desvia a curva de dissociação da Hb parcialmente oxidada para a esquerda <sup>9-11</sup>, prejudicando também a liberação de  $\text{O}_2$  para os tecidos. A hipóxia tecidual provocada pela MetHb é consequência não só da diminuição da Hb livre para transportar  $\text{O}_2$  (anemia relativa), mas também pela dificuldade de liberação de  $\text{O}_2$  para os tecidos <sup>11</sup>.

Em tese, qualquer agente oxidante pode provocar formação de MetHb <sup>6</sup>. Diariamente, a Hb sofre oxidação à MetHb; entretanto, os sistemas redutores naturais mantêm os níveis de MetHb abaixo de 2% <sup>5,13</sup>. O principal responsável pela redução endógena da MetHb, correspondendo a 99% da atividade redutora, é a NADH metemoglobina redutase (NADH-MR) <sup>9</sup>, um sistema com duas enzimas, que são o citocromo B5 e citocromo B5-redutase (CB5R). A NADH-MR transfere um elétron do NADH para a MetHb, transformando-a em hemoglobina reduzida (HHb) (Figura 1). Outros sistemas também auxiliam na manutenção da MetHb em níveis basais, destacando-se, entre eles, o ácido ascórbico, o glutation e NADPH desidrogenase. O glutation reduz muitas substâncias oxidantes no sangue antes que elas ataquem a Hb <sup>14</sup>. Entretanto, em condições normais essas vias são menos significativas, tornando-se importantes somente quando a NADH-MR está comprometida <sup>9</sup>. A MetHb resulta de situações de desequilíbrio redox, quer seja pela oxidação excessiva da Hb (aumento da produção) ou pela diminuição da atividade das enzimas redutoras (redução do metabolismo) <sup>9,10,12</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

A MetHb pode ser congênita ou adquirida. A forma adquirida (aguda) resulta da exposição a oxidantes diversos (Quadros I e II) e eventualmente surge em situações patológicas, como seps, crise falcêmica e infecções gastrointestinais em

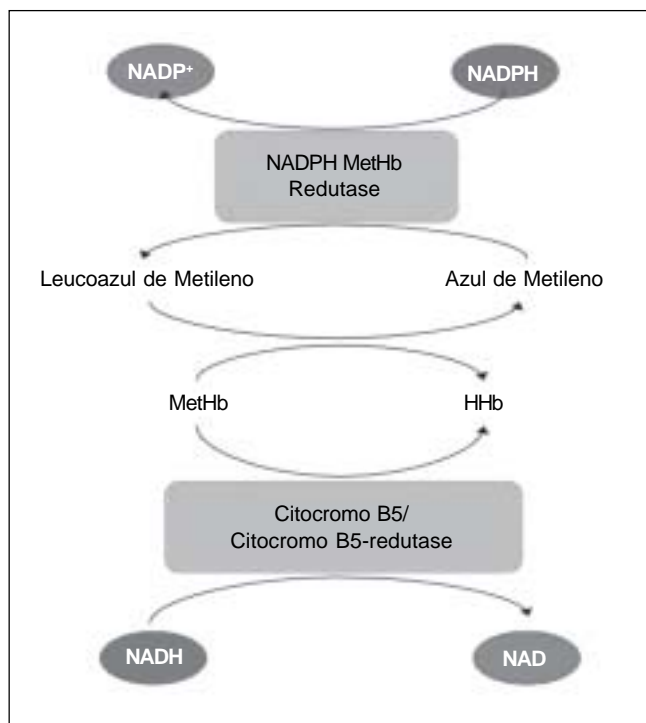


Figura 1 — Principal Via de Redução da Metemoglobina.

crianças <sup>15</sup>. Hoje, não se dispõe de prevalências exatas, mas acredita-se que os casos adquiridos sejam mais frequentes que os de origem congênita <sup>16</sup>. Os agentes oxidantes aceleram a oxidação da Hb de 100 a 1.000 vezes e acabam sobrepunando a capacidade dos sistemas redutores endógenos <sup>17</sup>. O contato com essas substâncias ocorre pelo tratamento com inúmeros fármacos <sup>1,5,7,11,14,18-23</sup>, intoxicação por pesticidas, herbicidas, fertilizantes <sup>3</sup>, fumaça de escapamento de automóveis <sup>13</sup> e substâncias químicas industriais <sup>24,25</sup>. Entre os fármacos mais implicados, destacam-se os anestésicos locais (benzocaína, lidocaína e prilocaína), a dapsona, os derivados da fenacetina e os antimaláricos <sup>16</sup>. Os diversos casos de MetHb relacionados com *sprays* de benzocaína em procedimentos endoscópicos resultaram na proibição do emprego tópico orofaríngeo dessa droga pelo *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos<sup>26</sup>. Grande parte das intoxicações que resultam em MetHb tem como agentes causadores nitritos ou nitratos <sup>2,3,5,27-29</sup>. Com grande poder oxidante, essas substâncias têm amplo emprego na indústria alimentícia como preservativos e corantes <sup>2,5</sup>. Estão presentes em refeições prontas para bebês, alimentos com sabor *barbecue* e muitos outros produtos <sup>2,3,29</sup>. Os nitratos também participam como contaminantes de água potável. Há alguns anos vêm sendo relatados casos de MetHb aguda em áreas rurais nos Estados Unidos e em diferentes áreas residenciais na Índia <sup>3,27,28</sup>. A população mais pobre, usuária de poços irregulares, é a mais atingida pelo problema <sup>3</sup>.

Quadro I – Fármacos Capazes de Induzir Metemoglobinemia

- Acetaminofeno	- Antimaláricos	- Nitratos	- Óxido nítrico
- Ácido p-amino salicílico	- Cloroquina	- Nitrato de amônio	- Óxido nitroso
- Anestésicos locais	- Primaquina	- Nitrato de prata	- Piperazina
- Benzocaína	- Quinacrina	- Nitrato de sódio	- Rifampicina
- Bupivacaína	- Azul-de-metileno	- Nitroglicerina	- Riluzole
- Lidocaína	- Dapsona	- Nitroprussiato	- Sulfonamidas
- Prilocaína	- Fenacetinas	- Subnitrato de bismuto	- Sulfasalazina
- EMLA*	- Fenazopiridina	- Nitritos	- Sulfametoxazol
- Anticonvulsivantes	- Flutamida	- Nitrito de amilo	- Sulfatiazida
- Ácido valpróico	- Hidroxilamina	- Nitrito de isobutil	- Sulfapiridina
- Fenitoína	- Hipoglicemiantes orais	- Nitrofurantoína	- Sulfanilamida
	- Metoclopramida		- Sulfonas

\*Mistura eutética de anestésicos locais.

Quadro II – Agentes Químicos Capazes de Induzir Metemoglobinemia

- Acetanilide	- Cromatos	- Nitratos	- Naftalina
- Alloxan	- Dimetil sulfoxide	- Nitrato de potássio*	- Nitrofenol
- Anilinas*	- Dinitrofenol	- Nitrato de sódio*	- Nitrobenzeno
- Aminofenol	- Fenol	- Nitritos	- Nitroenanteno
- Benzeno	- Fumaças	- Isobutil nitrito	- Paraquat
- Cobre bivalente	- Escapamento de automóveis	- Butil nitrito	- Toluidina
- Cloratos	- Queima de madeira e plástico		- Trinitrotolueno (TNT)

\*Substâncias comumente encontradas em alimentos industrializados.

Os lactentes são particularmente suscetíveis à MetHba, uma vez que têm atividade reduzida da CB5R (de 50% a 60% com relação ao adulto) até os 4 meses de idade, além da hemoglobina fetal (HbF) ser mais facilmente oxidada que HbA<sup>3,29</sup>. Além disso, o pH intestinal mais elevado facilita o crescimento de bactérias gram-negativas conversoras de nitratos alimentares em nitritos, que têm maior poder oxidante<sup>16</sup>. O desmame anterior aos 4 meses de idade expõe o lactente à contaminação por nitratos de origens diversas, inclusive de fontes naturais (cenoura, beterraba, fava, feijão verde, espinafre e abóbora)<sup>3</sup>. A intoxicação de lactentes leva à formação de MetHb numa velocidade acima da capacidade de redução, e a gravidade do quadro depende de alguns fatores, como quantidade de toxina a que o indivíduo foi exposto, capacidade metabólica individual, absorção intestinal e recirculação êntero-hepática<sup>9</sup>.

A causa mais comum de MetHba congênita é a deficiência de CB5R<sup>10,12</sup>. Herdada de forma autossômica recessiva, a doença é dividida em dois tipos: o tipo I, que acomete somente hemácias maduras e o tipo II, que atinge todos os tipos celulares. A deficiência de CB5R tipo I é distribuída

mundialmente, mas é endêmica em algumas populações, como a dos índios Athabaskan e Navajo, da América do Norte e Yakutsk, nativos da Sibéria<sup>12</sup>. Em outros grupos étnicos, o defeito ocorre de forma esporádica. Os homozigotos têm fMetHb (fração de MetHb com relação à Hb total expressa em percentual, que varia de 10% a 35%) e em geral apresentam cianose e policitemia, permanecendo sem outros sintomas até que ocorram níveis de MetHb superiores a 40%<sup>10,12</sup>. A expectativa de vida não é menor que na população em geral e as gestações ocorrem normalmente. A atividade CB5R nos indivíduos heterozigotos é em torno de 50% da atividade observada nos indivíduos saudáveis. Apesar desse nível ser suficiente para manter a fMetHb abaixo de 1%, algumas vezes condições de estresse oxidativo agudo podem superar a capacidade do eritrócito em reduzir a MetHb, produzindo MetHba aguda sintomática, podendo-se inferir que ao menos uma parte dos pacientes que desenvolvem a síndrome aguda deva ser de fato heterozigota para deficiência de CB5R ainda sem diagnóstico<sup>32</sup>. Pela instalação abrupta do quadro, esses indivíduos sofrem mais que os homozigotos, já que

estes desenvolvem mecanismos de tolerância desde o nascimento, e os heterozigotos não o fazem <sup>12,32</sup>.

De 10% a 15% dos indivíduos com deficiência de CB5R congênita apresentam doença do tipo II, causada por deficiência enzimática em todas as variedades de células, incluindo células não-eritróides, como fibroblastos, linfócitos e células do sistema nervoso central <sup>10,12</sup>. A doença, de ocorrência esporádica mundial, apresenta-se com retardo mental e atraso no desenvolvimento. A expectativa de vida nesses pacientes é bem reduzida em virtude de complicações neurológicas. O tratamento com agentes redutores não tem efeito nessas complicações e não altera o mau prognóstico da doença <sup>10,12</sup>.

Outra causa de MetHba congênita é a doença da hemoglobina M (HbM) <sup>9,32,33</sup>. Nessa condição, a Hb sofre mutações na cadeia de globina, com estabilização do ferro do radical heme no estado oxidado Fe<sup>3+</sup>. Em geral, há substituição de histidina por tirosina na cadeia alfa ou beta. As aberrações levam à formação de complexo ferro-fenolato resistente à redução e, assim, a HbM não pode ser reduzida pela NADH-MR <sup>8</sup>. Até o momento, diversas variantes da HbM já foram identificadas e caracterizadas (Boston, Iwate, Kankakee, Saskatoon, Hyde Park, Osaka, Fort Ripley) <sup>9</sup>. Quando a mutação acomete a cadeia alfa, a cianose se apresenta desde o nascimento; quando a cadeia beta é afetada, a cianose surge a partir dos seis meses de idade, período em que a maior parte da HbF já foi substituída pela HbA <sup>8,32</sup>. Os portadores de HbM são cianóticos, mas não costumam exibir sintomas. Entretanto, a exposição a fármacos ou toxinas capazes de oxidar a Hb pode aumentar a fMetHb e com isso trazer descompensação clínica <sup>8</sup>. Na HbM, a expectativa de vida não é afetada e a doença é herdada com um padrão autossômico dominante. Acredita-se que a homozigose seja incompatível com a vida <sup>33</sup>.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da MetHba são reflexos da diminuição da capacidade carreadora de O<sub>2</sub> e têm como substrato a hipóxia tecidual <sup>5</sup>. Em geral, fMetHb abaixo de 15% resulta somente em pigmentação acinzentada da pele, mas é comum essa condição passar despercebida. A anemia torna os pacientes mais sensíveis à MetHba por diminuir a reserva funcional de Hb <sup>6</sup>. Acima de 12% a 15% encontramos sangue marrom “cor de chocolate” e cianose central que não responde à administração de O<sub>2</sub> suplementar e é desproporcional aos discretos sintomas gerais <sup>5</sup>. Os sintomas neurológicos e cardiovasculares (tontura, cefaléia, ansiedade, dispnéia, sintomas de baixo débito cardíaco, sonolência e crise convulsiva) habitualmente surgem com fMetHb acima de 20% a 30%. À medida que os níveis de MetHb aumentam, há redução do nível de consciência, depressão respiratória, choque e óbito. A fMetHb acima de 70% costuma ser fatal.

Tabela I – Manifestações Clínicas da Metemoglobinemia

fMetHb (%)	Sinais e Sintomas
< 3 (normal)	Nenhum
3-15	Freqüentemente nenhum Pele acinzentada
15-30	Cianose Sangue marrom-chocolate
30-50	Dispnéia Cefaléia Fadiga, fraqueza Tonteira, síncope SpO <sub>2</sub> ~ 85%
50-70	Taquipnéia Acidose metabólica Arritmias cardíacas Convulsões Depressão do SNC Coma
> 70	Óbito

SNC — sistema nervoso central.

Conforme já citado, pacientes com doença congênita desenvolvem adaptações fisiológicas e podem tolerar níveis elevados (até 40%) sem apresentar sintomas. As adaptações incluem modificações na concentração de 2,3-DPG e pH, síntese das cadeias de globina e policitemia <sup>8,33</sup>. Esses mesmos pacientes podem ter descompensação clínica quando expostos aos agentes que oxidem adicionalmente a hemoglobina, aumentando a fMetHb <sup>8</sup> ou em doenças que elevam a sua demanda metabólica, como as que se manifestam com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS). A Tabela I mostra a correlação entre fMetHb e as manifestações clínicas.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E DE MONITORIZAÇÃO

O diagnóstico de MetHba deve ser suspeitado em pacientes que apresentam cianose central e baixa leitura de saturação ao oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>), excluídas as causas mais comuns, como as disfunções cardiopulmonares <sup>17</sup>. A análise do sangue arterial em aparelho de gasometria mostra uma pressão parcial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) suficientemente alta, com saturação da Hb (SaO<sub>2</sub>) normal, em valores bem acima daqueles indicados pelo oxímetro de pulso <sup>21,29</sup>.

A co-oximetria é o método padrão-ouro para o diagnóstico de MetHba <sup>9,15,29,33,34</sup>. O co-oxímetro é um equipamento capaz de medir a concentração dos diferentes tipos de Hb no sangue através da espectrofotometria, utilizando diferentes comprimentos de onda. Essa tecnologia é baseada na lei de Lambert-Beer, que relaciona a concentração de um soluto

com a intensidade de luz transmitida através de uma solução (Figura 2) <sup>35</sup>. As diferentes estruturas moleculares assumidas pelo radical heme nas diferentes espécies de Hb possuem espectros de absorvência característicos, chamados de coeficientes de extinção. Como a absorvência é uma propriedade aditiva, aferindo-a em *n* comprimentos de onda, obtém-se a concentração de *n* substâncias e, assim, individualiza-se os tipos de Hb <sup>9, 35</sup>.

Até meados dos anos 80 co-oxímetros eram capazes de medir as frações de HHb, O<sub>2</sub>Hb (oxiemoglobina), COHb, MetHb e SHb, com o emprego de seis comprimentos de onda. Modelos atuais medem a absorvência luminosa em até 128 comprimentos de onda, o que aumenta a precisão dos aparelhos, minimiza a interferência de substâncias indesejadas e permite a detecção de maior número de substâncias <sup>9</sup>.

Apesar dos recentes avanços, o co-oxímetro ainda não pode ser considerado um método perfeito na quantificação da MetHb <sup>9</sup>. É possível que o espectro de absorvência de suas formas totalmente oxidadas seja um pouco diferente das formas parcialmente oxidadas. Não está estabelecido se os co-oxímetros discriminam essas moléculas; assim, não se pode excluir que o total de MetHb (soma das formas completa e parcialmente oxidadas) seja subdetectada <sup>38</sup>. Na HbM e variantes, as modificações estruturais na cadeia de globina tornam o espectro de absorvência luminosa muito diferente da MetHb típica, provocando problemas na quantificação da fMetHb, sobretudo ao se utilizar co-oxímetros antigos. Na HbM a fMetHb pode ser subestimada, cursando com aumentos artificiais de fCOHb e/ou fSHb <sup>9</sup>. O azul-de-metileno também pode ser fonte de erro na aferição da MetHb pelo co-oxímetro <sup>2,5,6,8</sup>. Possuindo características de absorvência luminosa semelhantes à MetHb, o azul-de-metileno pode ser interpretado como MetHb, superestimando a concentração desta após o tratamento <sup>8</sup>. Por isso, recomenda-se que seja analisada uma amostra no co-oxímetro antes de se utilizar o azul-de-metileno. Apesar das diversas

$$I_{trans} = I_{in} e^{-a} \quad (1)$$

$$a = d C_s \epsilon \quad (2)$$

Onde:

- $I_{trans}$  = intensidade da luz transmitida
- $I_{in}$  = intensidade da luz incidente
- $a$  = absorvência
- $d$  = distância percorrida pela luz na solução
- $C_s$  = concentração do soluto
- $\epsilon$  = coeficiente de extinção do soluto

Figura 2 — Lei de Lambert-Beer. Princípio tecnológico dos espectrofotômetros.

particularidades e possíveis fontes de erro, o co-oxímetro ainda é a única ferramenta laboratorial capaz de fornecer dados sobre a capacidade carreadora de O<sub>2</sub> nas diversas formas de MetHb <sup>9</sup>. Mais importante que o valor de fMetHb mostrado pelo co-oxímetro, é o conjunto de informações clínicas que deverá nortear as condutas a serem tomadas.

O oxímetro de pulso é um fotômetro simplificado que estima a saturação da Hb arterial medindo a razão de transmissão luminosa pulsátil em um leito vascular através de dois comprimentos de onda — em geral, 660 nm (luz vermelha) e 940 nm (luz quase-infravermelha). A utilização de apenas dois comprimentos de onda limita a capacidade discriminatória do oxímetro à O<sub>2</sub>Hb e HHb. De fato, tanto a O<sub>2</sub>Hb quanto a HHb absorvem luz nos comprimentos de onda utilizados. É a partir da razão de absorvência (R) nos dois comprimentos de onda nas fases pulsátil, denominado AC, e não-pulsátil, denominado DC, que a saturação é inferida (Figura 3). O valor de R obtido corresponde a um valor da saturação da Hb arterial obtida a partir de uma curva de calibração empírica armazenada na memória do aparelho. Assim, o valor da SpO<sub>2</sub> é uma aproximação fiel da saturação funcional da Hb no sangue arterial (Figura 4-a). Como quantidades significativas de espécies de Hb além da HHb e O<sub>2</sub>Hb são raras na prática clínica diária, a SpO<sub>2</sub> representa satisfatoriamente a saturação da hemoglobina na maioria dos pacientes. Entretanto, na presença de disHb, o monitor é incapaz de medir com precisão a concentração de qualquer espécie de Hb, fornecendo leituras de saturação erradas. Ainda, na presença de espécies adicionais de Hb a capacidade carreadora de O<sub>2</sub> pelo sangue não pode ser represen-

$$R = \frac{AC_{660} / DC_{660}}{AC_{940} / DC_{940}}$$

Figura 3 — Razão das Absorvências Luminosas dos Componentes Pulsátil (AC) e Não-Pulsátil (DC) nos Comprimentos de Onda de 660 nm e 940 nm.

(a)  $SaO_2 = \frac{O_2Hb \times 100\%}{O_2Hb + HHb}$

(b)  $O_2Hb\% = \frac{O_2Hb}{O_2Hb + HHb + COHb + MetHb} \times 100\%$

Figura 4 — Saturação Funcional da Hemoglobina (a); Saturação Fracional da Hemoglobina (b). Na presença de metemoglobinemia, a saturação fracional se correlaciona melhor com o transporte de O<sub>2</sub> para os tecidos.

tada pela saturação funcional, mas pela saturação fracional (Figura 4-b), que leva em conta as diversas espécies de Hb existentes<sup>9,35</sup>.

Conforme demonstrado experimentalmente<sup>36</sup>, o aumento na fMetHb produz queda progressiva na fO<sub>2</sub>Hb medida pelo co-oxímetro, enquanto a SpO<sub>2</sub> apresenta queda menos acentuada, estacionando em torno de 85% com fMetHb acima de 35%. Acima desses níveis a SpO<sub>2</sub> superestima a saturação real da Hb (fO<sub>2</sub>Hb) e oculta um possível quadro de hipóxia tecidual. Embora seja monitor indispensável no acompanhamento à beira do leito da capacidade carreadora de O<sub>2</sub> em pacientes críticos e cirúrgicos, na presença de disHb o oxímetro de pulso é inútil e pode induzir à tomada de decisões erradas pelo profissional desavisado<sup>9,34,35</sup>. Em 2005, foram introduzidos no mercado norte-americano dois modelos de co-oxímetro de pulso. Esses aparelhos utilizam oito comprimentos de onda e conseguem medir fMetHb e fCOHb<sup>15</sup>. Seu uso clínico já está aprovado pelo FDA nos casos suspeitos de MetHba e intoxicação por monóxido de carbono.

As gasometrias do sangue arterial não servem como parâmetro de avaliação da capacidade carreadora de O<sub>2</sub> nas disemoglobinemias. Nos aparelhos de gasometria convencionais, a PaO<sub>2</sub> aferida é correlacionada matematicamente com um valor de saturação da Hb (SaO<sub>2</sub>), em função do pH e de uma curva de dissociação da Hb padronizada. Assim, a saturação da Hb nos aparelhos de gasometria não é aferida, mas estimada. Se a utilização de curva de dissociação da Hb padrão (normal) para estimar a SaO<sub>2</sub> em indivíduos doentes usualmente fornecer valores imprecisos, nos portadores de intoxicações por MetHb, COHb ou SHb os valores são grosseiramente errados<sup>9,35</sup>.

Apesar da história familiar ser importante e com frequência definir o diagnóstico de MetHba congênita, às vezes são necessários métodos adicionais para a confirmação diagnóstica<sup>16</sup>. A HbM pode ser confirmada pela eletroforese de hemoglobina e a deficiência de CB5R é confirmada pela aferição de sua atividade pela espectrofotometria<sup>9,10</sup>.

## TRATAMENTO

No paciente com MetHba a decisão terapêutica deve ser orientada primariamente pela gravidade do quadro clínico<sup>2,6,17,19,20,32</sup>. O nível sanguíneo da MetHb tem importância secundária na definição da conduta.

Em geral, o quadro é leve. Nesses casos, o tratamento consiste na remoção do agente indutor, administração de O<sub>2</sub> em alto fluxo, observação clínica e análise co-oximétrica evolutiva<sup>6,9,20</sup>. Cessada exposição ao agente indutor, a fMetHb retorna aos níveis basais dentro de 36 horas<sup>25</sup>. O uso de O<sub>2</sub> suplementar aumenta a quantidade de O<sub>2</sub> dissolvido no plasma, contribuindo ainda que discretamente para a melhora da DO<sub>2</sub> e do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) durante hipóxia tecidual. A ventilação pulmonar hiperóxica (fração inspirada de O<sub>2</sub> de 1,0) pode acelerar a degradação da

MetHb e prolongar o tempo de sobrevivência de porcos submetidos à MetHba aguda letal experimentalmente<sup>38-40</sup>.

Nas situações em que haja manifestações clínicas significativas (tontura, cefaléia, ansiedade, dispnéia, manifestações de baixo débito cardíaco, sonolência e crise convulsiva), além da conduta básica relatada, deve-se utilizar o azul-de-metileno como antídoto específico. Muitos autores sugerem o emprego do azul-de-metileno sempre que a fMetHb ultrapassa 30%, independentemente da presença de sintomas<sup>2,3,5,7,9,20,25,29</sup>. Essa recomendação se faz sobretudo quando o paciente avaliado está inconsciente (p. ex., traumatismo cranioencefálico, sedação profunda ou anestesia geral). As evidências de hipóxia tecidual obtidas através da monitorização habitual — acidose metabólica, hiperlactatemia, taquicardia, alteração no segmento ST, colapso cardiovascular — podem surgir tardiamente e resultar em lesões graves e seqüelas irreversíveis<sup>20</sup>.

Conforme já citado, os casos de MetHba congênita podem evoluir com níveis elevados de fMetHb (até 35% a 40%) sem manifestar sintomas hipóxicos<sup>8-10,12</sup>. Entretanto, inúmeras condições que desequilibrem a relação oferta/consumo de O<sub>2</sub> global desses indivíduos (SIRS, doenças cardiopulmonares, anemia, etc.) podem resultar em descompensação clínica<sup>6,31,32</sup>. Da mesma forma, a exposição a substâncias oxidantes pode aumentar níveis de MetHb e agudizar os sintomas<sup>8,12,32</sup>. Portanto, a decisão de se tratar ou não o paciente deve ser individualizada e orientada sobretudo de acordo com o contexto clínico<sup>41,42</sup>.

O azul-de-metileno é uma tiazina com propriedade anti-séptica e oxidante dose-dependente<sup>5</sup>. Durante sua utilização, o sistema enzimático alternativo (NADPH metemoglobina reductase) torna-se fundamental na redução da MetHb. O azul-de-metileno ativa a NADPH metemoglobina reductase, que reduz o azul-de-metileno a leucoazul-de-metileno. Este, então, por mecanismo não-enzimático, transforma a MetHb em HHb (Figura 1). Na verdade, como o azul-de-metileno tem ação oxidante, é seu subproduto metabólico — leucoazul-de-metileno — que reduz a MetHb<sup>9</sup>.

A dose recomendada de azul-de-metileno é de 1 a 2 mg.kg<sup>-1</sup>, administrada como solução a 1% por via venosa ao longo de 5 minutos<sup>9,31</sup>. O fármaco pode ainda ser administrado por via oral ou intra-óssea em casos selecionados<sup>13</sup>. O uso por via subcutânea está associado a abscesso no local da injeção<sup>5</sup>. A fMetHb cai de forma acentuada dentro de 30 a 60 minutos após a primeira dose<sup>9,24</sup>. Doses adicionais podem ser administradas a cada hora quando necessárias, não devendo ultrapassar 7 mg.kg<sup>-1</sup> de peso no total. A administração por via venosa rápida e o uso de doses acima das recomendadas podem provocar dor torácica, dispnéia, hipertensão, diaforese e aumentar paradoxalmente a fMetHb<sup>5,6,9,43,44</sup>. Acima de 15 mg.kg<sup>-1</sup> ocorre lesão direta da hemácia e hemólise com corpos de Heinz<sup>5</sup>. Deve haver cautela no uso do fármaco em pacientes com insuficiência renal, já que tanto o azul quanto o leucoazul-de-metileno são lentamente excretados pelos rins<sup>5</sup>. A urina apresenta coloração azulada

durante o tratamento. O mesmo ocorre em graus variados com a cor da pele e de mucosas, o que dificulta a interpretação da cianose após o tratamento<sup>5,17</sup>. Podem ocorrer ainda sintomas gastrintestinais e raramente reação anafilática<sup>30</sup>. Diminuições expressivas do índice bispectral (BIS®) podem ocorrer após a administração de azul-de-metileno<sup>43</sup>.

Nos casos de MetHba congênita, somente os pacientes com deficiência de CB5R redutase apresentam resposta consistente ao tratamento com azul-de-metileno. Na doença da HbM, como o aparato enzimático responsável pela atividade redutora das hemácias é normal e a oxidação do ferro é estabilizada pela cadeia de globina, os pacientes não respondem de forma adequada aos doadores de elétrons exógenos<sup>8</sup>. Em geral, nos casos de HbM o azul-de-metileno não é indicado<sup>34</sup>.

Também são causas de não-resposta ao azul-de-metileno: deficiência de NADPH metaemoglobina redutase, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e presença de SHb erroneamente indicada como MetHb pelo co-oxímetro<sup>45,46</sup>. Na deficiência de G6PD as hemácias não produzem NADPH em quantidade suficiente para reduzir o azul-de-metileno à leucoazul-de-metileno. Sobre tudo nesses casos, tem-se tentado a n-acetil-cisteína (outro doador de elétrons) como tratamento alternativo<sup>45</sup>.

Outros tratamentos para MetHba incluem ácido ascórbico, exsanguintransusão e oxigenoterapia hiperbárica. Casos selecionados de deficiência de NADH-MR sem gravidade podem ser tratados com 300 a 1.000 mg de ácido ascórbico por via venosa diariamente<sup>9</sup>. Já os casos de metHba adquirida (aguda) não respondem ao ácido ascórbico porque sua capacidade de redução da MetHb é muito inferior a dos sistemas enzimáticos endógenos<sup>10</sup>. A oxigenoterapia hiperbárica aumenta a quantidade de O<sub>2</sub> dissolvido no plasma e traz o CaO<sub>2</sub> próximo ao mínimo necessário para a manutenção do metabolismo, mesmo em condições de anemia extrema<sup>24</sup>. Com o tratamento hiperbárico é possível manter a DO<sub>2</sub> temporariamente, até que a capacidade carreadora de oxigênio seja recuperada por exsanguintransusão<sup>24,38</sup>. Assim, tanto a oxigenoterapia hiperbárica, quanto a exsanguintransusão são reservadas para o tratamento dos casos graves, sem resposta ao azul-de-metileno<sup>29</sup>. Esses pacientes também se beneficiam de suporte ventilatório e cardiovascular, sendo mais bem acompanhados em ambiente de terapia intensiva<sup>13</sup>.

## CONCLUSÃO

A MetHba é uma síndrome com múltiplas etiologias e prevalência incerta. Reúne alterações congênitas variadas e reações tóxicas a agentes químicos diversos. Com apresentação freqüente no período perioperatório, seu diagnóstico deve ser considerado nos casos de cianose grave, não responsiva à oxigenoterapia, após afastar-se disfunção cardiopulmonar. Os artefatos e as imprecisões oriundos da oximetria de pulso e gasometria convencional podem tanto

sugerir o diagnóstico quanto dificultar a instituição e o acompanhamento do tratamento. Somente com o conhecimento dessas particularidades é possível tomar as condutas adequadas.

## GLOSSÁRIO

CaO<sub>2</sub> — conteúdo arterial de oxigênio  
 CB5R — citocromo B5-redutase  
 COHb — carboxiemoglobina  
 disHb — disemoglobina  
 DO<sub>2</sub> — oferta de oxigênio  
 Fe<sup>2+</sup> — íon ferroso  
 Fe<sup>3+</sup> — íon férrico  
 fMetHb — fração de metemoglobina  
 fO<sub>2</sub>Hb — fração de oxiemoglobina ou saturação fracional da hemoglobina  
 O<sub>2</sub>Hb — oxiemoglobina  
 G6PD — glicose 6-fosfato desidrogenase  
 Hb — hemoglobina  
 HbA — hemoglobina tipo adulto  
 HbF — hemoglobina fetal  
 HbM — hemoglobina M  
 HHb — hemoglobina reduzida  
 MetHb — metemoglobina  
 MetHba — metemoglobinemia  
 NADH-MR — NADH-metemoglobina redutase  
 PaO<sub>2</sub> — pressão parcial de oxigênio no sangue arterial  
 SHb — sulfemoglobina  
 SaO<sub>2</sub> — saturação funcional da hemoglobina arterial  
 SpO<sub>2</sub> — saturação da hemoglobina fornecida pelo oxímetro de pulso

---

## *Methemoglobinemia: from Diagnosis to Treatment*

Tatiana Souza do Nascimento, M.D.; Rodrigo Otávio Lami Pereira, TSA, M.D.; Humberto Luiz Dias de Mello, TSA, M.D.; José Costa, TSA, M.D.

## INTRODUCTION

Methemoglobinemia (MetHba) is a clinical syndrome caused by an increase in the blood levels of methemoglobin (MetHb)<sup>1</sup> secondary to both congenital (chronic) changes in hemoglobin (Hb) synthesis or metabolism, or acute imbalances in reduction and oxidation reactions (redox imbalance) induced by the exposure to several chemical agents<sup>2,3</sup>. Central cyanosis unresponsive to the administration of oxygen<sup>4-7</sup>, which can cause a reduction in oxygen delivery (DO<sub>2</sub>), is the main characteristic of MetHba. Its prevalence is difficult to determine because it encompasses mild cases, which

are probably underdiagnosed, and fatal cases; it frequently presents in the preoperative period and should be known to every anesthesiologist.

### ETIOPATHOGENY

The molecule of Hb is a tetramer composed of alpha, beta, gamma, or delta chains. The most common form of Hb in adults (HbA) consists of two  $\alpha$  and two  $\beta$  chains. Each Hb chain is formed by a globin polypeptide linked to a prosthetic heme group, which is formed by a complex of a protoporphyrin IX ring and one atom of ferrous iron ( $\text{Fe}^{+2}$ ). Thus, each Hb molecule has four atoms of iron. Each ferrous iron can reversibly link one  $\text{O}_2$  molecule, for a total of four molecules of  $\text{O}_2$  transported by each Hb molecule <sup>8</sup>.

Methemoglobin, along with carboxyhemoglobin (COHb) and sulfhemoglobin (SHb), represents a dyshemoglobin (dysHb), i.e., a type of hemoglobin that does not bind  $\text{O}_2$ . Methemoglobin is the oxidized form of Hb, whose heme  $\text{Fe}^{+2}$  is oxidized to ferric iron ( $\text{Fe}^{+3}$ ) and, for this reason, cannot bind oxygen. Ferric iron also causes an allosteric change in the heme portion of partially oxidized Hb, increasing its  $\text{O}_2$  affinity. Thus, besides the inability to bind  $\text{O}_2$ , MetHb shifts the dissociation curve of partially oxidized Hb to the left <sup>8-11</sup>, hindering the release of  $\text{O}_2$  in the tissues. Tissue hypoxia caused by MetHba is secondary to a reduction in free Hb to transport  $\text{O}_2$  (relative anemia) and the difficulty to release  $\text{O}_2$  in the tissues <sup>11</sup>.

In theory, any oxidizing agent can lead to the formation of MetHb <sup>6</sup>. Hemoglobin is constantly being oxidized; however, natural reducing systems maintain the levels of MetHb under 2% <sup>5,13</sup>. NADH-Methemoglobin reductase (NADH-NR) <sup>9</sup>, a system with two enzymes, cytochrome B5 and cytochrome B5-reductase (CB5R), is responsible for the endogenous reduction of MetHb, corresponding to 99% of the reducing activity. NADH-Methemoglobin reductase transfers one electron from NADH to MetHb, changing it into reduced hemoglobin (HHb) (Figure 1). Other systems also help to maintain a low level of MetHb; among them, ascorbic acid, glutathione, and NADPH dehydrogenase should be mentioned. Glutathione reduces several oxidizing substances in the blood before they attack the Hb <sup>14</sup>. However, under normal conditions those pathways are less significant, but become important when NADH-MR is disrupted <sup>9</sup>. Methemoglobinemia results from a redox imbalance, either due to excessive oxidation of Hb (increased production) or a decrease in the activity of reducing enzymes (decreased metabolism) <sup>19,10,12</sup>.

### CLASSIFICATION

Methemoglobinemia can be congenital or acquired. Acquired (acute) MetHba results from the exposure to several oxidizing agents (Charts I and II), and occasionally are secondary to pathologic conditions, such as sepsis, sickle cell crisis, and gastrointestinal infections in children <sup>15</sup>. The exact prevalence

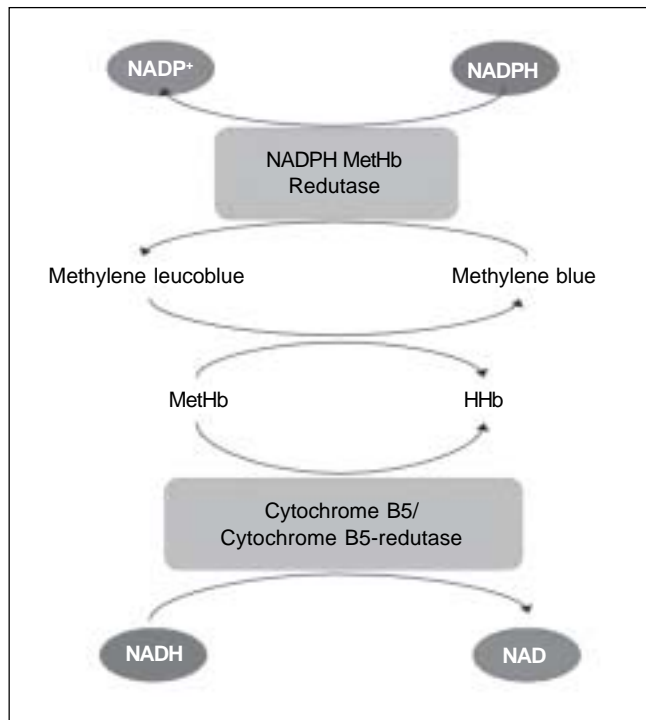


Figure 1 – Main Pathway of Methemoglobin Reduction.

is not currently available, but it is believed that acquired cases are more frequent than congenital ones <sup>16</sup>. Oxidizing agents accelerate 100 to a 1,000 times the oxidation of Hb, and eventually overwhelm the capacity of reducing endogenous systems <sup>17</sup>; they include several drugs <sup>1,5,7,14,18-23</sup>, intoxication with pesticides, herbicides, and fertilizers <sup>3</sup>, automobile exhaust fumes <sup>13</sup>, and industrial chemicals <sup>24,25</sup>. Drugs implicated more often include local anesthetics (benzocaine, lidocaine, and prilocaine), dapsone, phenacetin derivatives, and drugs used in the treatment of malaria <sup>16</sup>. Several cases of MetHba related with the use of benzocaine sprays during endoscopies led the Food and Drug Administration (FDA), a regulating agency in the USA, to ban the topical oropharyngeal use of this drug <sup>26</sup>. A large proportion of intoxication-induced MetHba is secondary to the use of nitrites and nitrates <sup>2,3,5,27-29</sup>. Those drugs are powerful oxidants widely used as preservatives and dyes in the food industry <sup>2,5</sup>. They can be found in industrialized baby foods, barbecue-flavored foodstuffs, and other products <sup>2,3,29</sup>. Nitrates can also be present, as a contaminant, in drinking water. Cases of acute MetHba have been reported in rural areas of the USA and several residential areas in India for some years <sup>3,27,28</sup>. Poor people who use water from irregular water wells are affected more often by this problem <sup>3</sup>.

Infants are particularly susceptible to MetHba since, until 4 months of age, the activity of CB5R is reduced (50% to 60% of adults) and fetal hemoglobin (HbF) is more easily oxidized than HbA <sup>3,20</sup>. Besides, the elevated intestinal pH facilitates the growth of Gram-negative bacteria that convert food ni-



Chart I – Drugs Capable of Inducing Methemoglobinemia

- Acetaminophen	- Anti malaria drugs	- Nitrates	- Nitric oxide
- p-Aminosalicylic acid	- Chloroquine	- Ammonium nitrate	- Nitrous oxide
- Local anesthetics	- Primaquine	- Silver nitrate	- Piperazine
- Benzocaine	- Quinacrine	- Sodium nitrate	- Rifampin
- Bupivacaine	- Methylene blue	- Nitroglycerine	- Riluzole
- Lidocaine	- Dapsone	- Nitroprusside	- Sulfonamides
- Prilocaine	- Phenacetins	- Bismuth subnitrate	- Sulfasalazine
- EMLA*	- Phenazopyridine	- Nitrites	- Sulfamethoxazole
- Anticonvulsants	- Flutamide	- Amyl nitrate	- Sulfadiazine
- Valproic acid	- Hydroxylamine	- Isobutyl nitrate	- Sulfapyridine
- Phenytoin	- Oral hypoglycemics	- Nitrofurantoin	- Sulfanilamide
	- Metochlopramide		- Sulfones

\*Eutetic mixture of local anesthetics.

Chart II – Chemical Agents Capable of Inducing Methemoglobinemia

- Acetanilide	- Chromates	- Nitrates	- Naphthalene
- Alloxan	- Dimethyl sulfoxide	- Potassium nitrate*	- Nitrophenol
- Anilines*	- Dinitrophenol	- Sodium nitrate*	- Nitrobenzene
- Aminophenol	- Phenol	- Nitrites	- Nitroethane
- Benzene	- Fumes	- Isobutyl nitrite	- Paraquat
- Bivalent copper	- Automobile exhaust fumes	- Butyl nitrite	- Toluidine
- Chlorates	- Burning wood and plastic		- Trinitrotoluene (TNT)

\*Substances normally found in industrialized foodstuffs.

trates in nitrites that have higher oxidative capacity<sup>16</sup>. Early weaning of infants, before 4 months of age, exposes them to nitrate-contamination from several sources, including natural sources (carrot, beets, fava beans, green beans, spinach, and pumpkin)<sup>3</sup>. Intoxication of infants causes the production of MetHb at a rate above the reduction capacity, and the severity of the case depends on the amount of toxin the patient has been exposed to, individual metabolic capacity, intestinal absorption, and enterohepatic circulation<sup>9</sup>.

Deficiency of CB5R is the most common cause of congenital MetHba<sup>10,12</sup>. It is an autosomal recessive disorder divided in two types: type I affects only mature red blood cells; and type II affects all cell types. Type I CB5R deficiency is found worldwide, but it is endemic in specific populations, such as Athabasca and Navajo Native Americans, in the USA, and the Yakutsk, Siberian natives<sup>12</sup>. In other ethnical groups this disorder is sporadic. Homozygous have fMetHb (fraction of MetHb relative to total Hb expressed in percentage, which varies from 10% to 35%) and usually present cyanosis and polycythemia, and other symptoms only develop with MetHb levels greater than 40%<sup>10,12</sup>. The life expectancy of those

patients is not lower than the general population and pregnancies develop normally. Heterozygous individuals have CB5R with 50% of the activity observed in healthy subjects. Although this level of activity is enough to maintain fMetHb under 1%, conditions of acute oxidative stress can occasionally overwhelm the ability of the erythrocyte to reduce MetHb, leading to acute symptomatic MetHba, and one can infer that at least part of the patients who develop the acute syndrome are probably undiagnosed heterozygous for CB5R deficiency<sup>32</sup>. Due to the sudden development, this disorder is probably harder in heterozygous than in homozygous individuals, since the latter develop tolerance mechanisms since birth<sup>12,32</sup>. Type II disorder affects 10% to 15% of the individuals with congenital deficiency of CB5R, which is caused by enzymatic deficiency in all cell types, including non-erythroid cells like fibroblasts, lymphocytes, and central nervous system cells. This disorder, which is sporadic all over the world, manifests as mental retardation and developmental delay. Life expectancy is reduced due to neurologic complications. Treatment with reducing agents is not effective for those complications and does not change the prognosis of this disorder<sup>10,12</sup>.

Hemoglobin M (HbM) disease is another cause of congenital MetHba <sup>9,32,33</sup>. In this condition, mutations affect the globin chain of Hb, stabilizing the iron of the heme radical as oxidized Fe<sup>3+</sup>. Usually thymosine replaces the histidine in the alpha or beta chain. Those aberrations cause the formation of an iron-phenolate complex, which is resistant to reduction and, for this reason, HbM cannot be reduced by NADH-MR <sup>8</sup>. Several variants of HbM have been identified and characterized (Boston, Iwate, Kankakee, Saskatoon, Hyde Park, Osaka, Fort Ripley) <sup>9</sup>. When mutation affects the alpha chain, cyanosis is present at birth; when it affects the beta chain, cyanosis starts at six months of age, period that most of HbF has been substituted by HbA <sup>8,32</sup>. Patients with HbM are cyanotic but are usually asymptomatic. However, exposure to drugs or toxins capable of oxidizing Hb can increase fHbM and lead to clinical decompensation <sup>8</sup>. Life expectancy is not affected in HbM, which is an autosomal dominant disorder. It is believed that homozygosis is incompatible with life <sup>33</sup>.

### CLINICAL MANIFESTATIONS

Clinical manifestations of MetHba reflect the reduction in O<sub>2</sub>-carrying capacity, leading to tissue hypoxia <sup>5</sup>. In general, fMetHb under 15% causes only a grayish pigmentation of the skin, but the condition is frequently overlooked. Anemia makes patients more sensitive to MetHba by reducing the functional stores of Hb <sup>6</sup>. Above 12% to 15%, the blood is brown (a chocolate color) and patients have central cyanosis non-responsive to the administration of O<sub>2</sub>, which is not proportional to the discrete general symptoms <sup>5</sup>. Neurologic and cardiovascular symptoms (dizziness, headache, anxiety, dyspnea, symptoms of low cardiac output, somnolence, and seizures) are commonly present with fMetHb above 20% to 30%. As levels of MetHb increase, the patient evolves with reduction in the level of consciousness, respiratory depression, shock, and death. Levels of fMetHb above 70% are usually fatal.

As mentioned before, patients with congenital disease develop physiological adaptations and can tolerate elevated levels (up to 40%) without symptoms. Those adaptations include changes in the concentration of 2,3-DPG and pH, synthesis of globin chains, and polycythemia<sup>8,33</sup>. But those patients can present clinical decompensation when exposed to agents that also oxidize hemoglobin, increasing fMetHb <sup>8</sup>, or in diseases that increase the metabolic demand, such as those that manifest with systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Table I shows the correlation of fMetHb and clinical manifestations.

### DIAGNOSTIC AND MONITORING METHODS

One should suspect MetHba in patients with central cyanosis and low saturation on pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) once more common causes, like cardiopulmonary dysfunctions, are ruled out <sup>17</sup>. Arterial blood analysis shows a high partial pressure

Table I – Clinical Manifestations of Methemoglobinemia.

fMetHb (%)	Signs and Symptoms
< 3 (normal)	None
3 - 15	Frequently none Grayish skin
15 - 30	Cyanosis Chocolate-brown blood
30 - 50	Dyspnea Headache Fatigue, weakness Dizziness, syncope SpO <sub>2</sub> ~ 85%
50 - 70	Tachypnea Metabolic acidosis Cardiac arrhythmias Seizures CNS depression Coma
> 70	Death

CNS – central nervous system.

of O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) with normal Hb saturation (SaO<sub>2</sub>), with values well above those indicated by pulse oximetry <sup>21,29</sup>.

Co-oximetry is the gold standard for the diagnosis of MetHba <sup>9,15,29,33,34</sup>. The co-oximeter is capable of measuring the concentration of different types of Hb in the blood through spectrophotometry, using different wavelengths. This technology is based on the Lambert-Beer law that correlates the concentration of a dissolved substance to the intensity of the light transmitted through a solution (Figure 2) <sup>35</sup>. The different molecular structure of the heme radical in different species of Hb has characteristic absorbance spectra called extinc-

$$I_{\text{trans}} = I_{\text{in}} e^{-a} \quad (1)$$

$$a = d C_s \epsilon \quad (2)$$

Onde:

- I<sub>trans</sub> = intensidade da luz transmitida
- I<sub>in</sub> = intensidade da luz incidente
- a = absorvência
- d = distância percorrida pela luz na solução
- C<sub>s</sub> = concentração do soluto
- ε = coeficiente de extinção do soluto

Figure 2 - Lambert-Beer Law. Technological principle of spectrophotometers.

tion coefficient. Since absorbance is an additive property, measuring in  $n$  wavelengths one obtains the concentration of  $n$  substances, individualizing the types of Hb <sup>9,35</sup>.

Until the middle of the decade of 1980 co-oximeters were capable of measuring fractions of HHb, O<sub>2</sub>Hb (oxyhemoglobin), COHb, MetHb, and SHb using six wavelengths. Current models measure light absorbance of up to 128 wavelengths, increasing the precision of the equipment, minimizing interferences from undesirable substances, and allowing the detection of a larger number of substance <sup>9</sup>.

Despite recent advances, co-oximeters cannot be considered the perfect MetHb quantification method <sup>9</sup>. It is possible that the absorbance spectrum of totally oxidized forms of Hb is discretely different from partially oxidized forms. It has not been determined whether co-oximeters discriminate those molecules; thus, it is possible that total MetHb (the sum of complete and partially oxidized forms) is underdetected. Structural variations in the globin chain of HbM, and its variants, make their absorbance spectrum significantly different from the typical MetHb, causing problems to quantify fMetHb, especially when using older co-oximeters. In HbM, fMetHb can be underestimated, while fCOHb and/or fSHb are artificially increased <sup>9</sup>. Methylene blue can also be a source of error when measuring MetHb in the co-oximeter <sup>2,5,6,8</sup>. Since the absorbance characteristics of methylene blue are similar to MetHb, it can be interpreted as MetHb, overestimating its concentration after the treatment <sup>8</sup>. Therefore, it is recommended to analyze a sample in the co-oximeter before using methylene blue. Despite the different particularities and possible sources of error, the co-oximeter is still the only laboratorial tool capable of providing data on the O<sub>2</sub>-carrying capacity of the different forms of MetHb <sup>9</sup>. The set of clinical information that should guide the steps to be taken is more important than the level of fMetHb showed by the co-oximeter. The pulse oximeter is a simplified photometer that estimates the arterial saturation of Hb by measuring the ratio of pulsatile luminous transmission in a vascular bed using two wavelengths – usually 600 nm (red light) and 940 nm (almost infrared light). The use of only two wavelengths limits the discriminatory capacity of the oximeter to O<sub>2</sub>Hb and HHb. In fact, both O<sub>2</sub>Hb and HHb absorb light in the wavelengths used. The determination of saturation is based on the absorbency ratio (R) in the pulsatile phases, called AC, and non-pulsatile, called DC (Figure 3). The value of R obtained corresponds to a value of arterial Hb saturation obtained from an empirical calibration curve stored in the memory of the device. Thus, the value of SpO<sub>2</sub> is a true approximation of the functional Hb saturation in arterial blood (Figure 4-a). Since significant amounts of Hb species, besides HHb and O<sub>2</sub>Hb, are rare in daily practice, SpO<sub>2</sub> is a satisfactory representation of hemoglobin saturation in most patients. However, in the presence of dysHb the monitor is incapable of measuring precisely the concentration of any specie of Hb, providing wrong saturation readings. In the presence of additional species of Hb, the O<sub>2</sub>-carrying capacity of the blood can only represent the

$$R = \frac{AC_{660} / DC_{660}}{AC_{940} / DC_{940}}$$

Figure 3 - Luminous Absorbance Ratio of the Pulsatile (AC) and Non-Pulsatile (DC) Components of 660 nm and 940 nm Wavelengths.

$$(a) SaO_2 = \frac{O_2Hb \times 100\%}{O_2Hb + HHb}$$

$$(b) O_2Hb\% = \frac{O_2Hb}{O_2Hb + HHb + COHb + MetHb} \times 100\%$$

Figure 4 – Functional Hemoglobin Saturation (a); Fractional Hemoglobin Saturation (b). In the presence of methemoglobinemia, fractional hemoglobin saturation correlates better with O<sub>2</sub> delivery to the tissues.

fractional saturation (Figure 4-b), which considers the different species of Hb, and not the functional saturation <sup>9,35</sup>.

According to experimental demonstrations <sup>36</sup>, increases in fMetHb produce progressive reduction of the fO<sub>2</sub>Hb measured by co-oximetry, while SpO<sub>2</sub> shows a less marked reduction, stabilizing at approximately 85% with fMetHb above 35%. Above those levels, SpO<sub>2</sub> overestimates the real Hb saturation (fO<sub>2</sub>Hb), concealing possible tissue hypoxia. Although it is an important device for the bedside follow up of O<sub>2</sub> carrying capacity in critical and surgical patients, the pulse oximeter is useless in the presence of dysHb, and can lead to wrongful decision-making by the ill-judged physician <sup>9,34,35</sup>. In 2005, two models of co-oximeter were introduced in the North-American market. Those devices use eight wavelengths and are capable of measuring fMetHb and fCOHb <sup>35</sup>. They have been approved by the FDA to be used in suspected cases of MetHb and carbon monoxide intoxication.

Arterial gas analysis cannot be used as parameters to assess the O<sub>2</sub>-carrying capacity in dyshemoglobinemias. In conventional arterial blood gas analyzers, the PaO<sub>2</sub> measured is correlated mathematically with the value of Hb saturation (SaO<sub>2</sub>) as a function of the pH, and a standardized Hb dissociation curve. Thus, those devices do not measure, but estimate, the Hb saturation. If the standard (normal) Hb dissociation curve is inaccurate in sick individuals, in patients with MetHb, COHb, or SHb intoxications those parameters are markedly wrong <sup>9,35</sup>.

Although family history is important and frequently defines the diagnosis of congenital MetHba, additional methods are occasionally necessary to confirm the diagnosis<sup>16</sup>. The presence of HbM can be confirmed by hemoglobin electrophore-

sis, while CB5R deficiency is confirmed with the determination of its activity by spectrophotometry<sup>9,10</sup>.

## TREATMENT

Treatment of patients with MetHba should be guided, primarily, by the severity of the disorder<sup>2,6,17,19,20,32</sup>. Blood levels of MetHb represent a secondary parameter in the definition of the treatment.

Usually, the symptoms are mild. In those cases, treatment consists of removing the inducing agent, administration of high-flow O<sub>2</sub>, observation, and evolutive co-oximetric assessment<sup>6,9,20</sup>. After discontinuation of the causative agent, fMetHb returns to baseline levels within 36 hours<sup>25</sup>. The use of supplementary O<sub>2</sub> increases plasma levels of dissolved O<sub>2</sub>, contributing, discretely, to the improvement of DO<sub>2</sub> and oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) during tissue hypoxia. Hyperoxic pulmonary ventilation (inspired fraction of O<sub>2</sub> of 1.0) can accelerate the degradation of MetHb and prolong the survival of pigs submitted to lethal acute MetHba<sup>2,3,5,7,9,20,29</sup>.

In situations of significant clinical manifestations (e.g., dizziness, headache, anxiety, dyspnea, symptoms of low cardiac output, somnolence, and seizures), besides the basic conduct mentioned, methylene blue should be used as a specific antidote. Several authors suggest that methylene blue should be used with MetHb above 30%, regardless of the presence or absence of symptoms<sup>2,3,5,7,9,20,25,29</sup>. This is especially recommended when the patient is unconscious (e.g., head trauma, deep sedation, or general anesthesia). Evidence of tissue hypoxia obtained by the usual monitoring – metabolic acidosis, hyperlactatemia, tachycardia, changes in ST segment, cardiovascular shock – can be a late development and might result in severe damages and irreversible sequela<sup>20</sup>.

As mentioned before, cases of congenital MetHba evolve with elevated levels of fMetHb (up to 35% to 40%) without symptoms of hypoxia<sup>8-10,12</sup>. However, several conditions leading to imbalances in the global supply/demand ratio of O<sub>2</sub> in those individuals (SIRS, cardiopulmonary disorders, anemia, etc.) can cause clinical decompensation<sup>6,31,32</sup>. Similarly, exposure to oxidizing drugs can increase the levels of MetHb, leading to the development of acute symptoms<sup>8,12,32</sup>. Therefore, the decision to treat or not should be individualized and oriented according to the clinical presentation<sup>41,42</sup>. Methylene blue is a thiazine dye with dose-dependent antiseptic and oxidizing properties<sup>5</sup>. During its use, the alternative enzymatic system (NADPH methemoglobin reductase) becomes fundamental in the reduction of MetHb. Methylene blue activates NADPH methemoglobin reductase, which reduces methylene blue to methylene leucoblue, which transforms MetHb in HHb by a non-enzymatic mechanism (Figure 1). In reality, methylene blue is an oxidizer; it is its metabolic by-product – methylene leucoblue – that reduces MetHb<sup>1</sup>.

The recommended dose of methylene blue ranges from 1 to 2 mg.kg<sup>-1</sup>, administered intravenously as a 1% solution over 5 minutes<sup>9,31</sup>. It can also be administered by the oral or introsseous routes in selected cases<sup>13</sup>. The subcutaneous administration of this drug is associated with abscess formation at the injection site<sup>5</sup>. The levels of fMetHb fall significantly 30 to 60 minutes after the first dose<sup>9,24</sup>. Additional doses can be administered every hour if necessary, up to a maximum total dose of 7 mg.kg<sup>-1</sup>. Fast intravenous administration or the use of doses above the recommended dose can cause thoracic pain, dyspnea, hypertension, diaphoresis, and paradoxal increase of fMetHb<sup>5,6,9,43,44</sup>. Doses above 15 mg.kg<sup>-1</sup> cause direct damage of red blood cells and hemolysis with Heinz bodies<sup>5</sup>. This drug should be administered carefully in patients with renal failure, since both methylene blue and leucoblue are slowly excreted by the kidneys<sup>5</sup>. During treatment, the urine has a bluish tint. The same occurs, in varying degrees, to the skin and mucous membranes, hindering the interpretation of cyanosis after the treatment<sup>5,17</sup>. Gastrointestinal symptoms may also be seen and, rarely, anaphylactic reaction<sup>30</sup>. The bispectral index (BIS) may show marked reduction after treatment with ethylene blue<sup>43</sup>.

In cases of congenital MetHba, only patients with deficiency of CB5R reductase show consistent results to methylene blue. In HbM disease, patients do not show adequate response to exogenous electron donors because the enzymatic machinery responsible for the reductive activity of red blood cells is normal and iron oxidation is stabilized by the globin chain<sup>8</sup>. In general, methylene blue is not indicated in cases of HbM<sup>34</sup>.

Other causes of unresponsiveness to methylene blue include: NADPH methemoglobin reductase deficiency, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, and the presence of SHb erroneously identified as MetHb by the co-oximeter<sup>45,46</sup>. In G6PD deficiency, red blood cells do not produce enough NADPH to reduce methylene blue to methylene leucoblue; N-acetyl-cysteine (another electron donor) has been used on those cases<sup>45</sup>. Other treatments for MetHba include ascorbic acid, exsanguination-transfusion, and hyperbaric oxygen therapy. Selected cases of non-severe NADH-MR deficiency can be treated with the intravenous administration 300 to 1,000 mg of ascorbic acid daily<sup>9</sup>. On the other hand, acquired (acute) MetHba does not respond to ascorbic acid because its capacity to reduce MetHb is much inferior to that of endogenous enzymatic systems<sup>10</sup>. Hyperbaric oxygen therapy increases the level of O<sub>2</sub> dissolved in the plasma and brings CO<sub>2</sub> close to the minimum necessary to maintain the metabolism, even in the of severe anemia<sup>24</sup>. With hyperbaric treatment it is possible to maintain the DO<sub>2</sub> temporarily, until the oxygen carrying capacity is restored with exsanguination-transfusion<sup>24,38</sup>. Therefore, both hyperbaric oxygen therapy and exsanguination-transfusion are reserved for severe cases that do not respond to methylene blue<sup>29</sup>. Those patients also benefit from ventilatory and cardiovascular support, and are better followed in the intensive care unit<sup>13</sup>.

## CONCLUSION

MetHba is a syndrome with multiple etiologies, including different congenital changes and toxic reactions to several chemical agents, but its prevalence is unknown. Since it presents frequently in the perioperative period, the diagnosis should be considered in cases of severe cyanosis non-responsive to oxygen administration, after ruling out cardiopulmonary dysfunction. Artifacts and uncertainties related with pulse oximetry and conventional arterial blood gas determination can both suggest the diagnosis and hinder institution and follow-up of the treatment. Only with the knowledge of those particularities it is possible to institute adequate conducts.

## VOCABULARY

CaO<sub>2</sub> – arterial oxygen content  
 CB5R – cytochrome B5-reductase  
 COHb – carboxyhemoglobin  
 DO<sub>2</sub> – oxygen delivery  
 dysHb - dyshemoglobin  
 Fe<sup>2+</sup> - ferrous ion  
 Fe<sup>3+</sup> - ferric ion  
 fMetHb – fraction of methemoglobin  
 fO2Hb – fraction of oxyhemoglobin or fractional hemoglobin saturation  
 O2Hb - oxyhemoglobin  
 G6PD – glucose-6-phosphate dehydrogenase  
 Hb - hemoglobin  
 HbA – adult hemoglobin  
 HbF – fetal hemoglobin  
 HbM – hemoglobin M  
 HHb – reduced hemoglobin  
 MetHb - methemoglobin  
 MetHba - methemoglobinemia  
 NADH-MR - NADH-methemoglobin reductase  
 PaO<sub>2</sub> –partial arterial oxygen pressure  
 SHb - sulfhemoglobin  
 SaO<sub>2</sub> – functional saturation of arterial hemoglobin  
 SpO<sub>2</sub> – hemoglobin saturation obtained by pulse oximetry

## REFERÊNCIAS — REFERENCES

- Udeh C, Bittikofer J, Sum-Ping STJ — Severe methemoglobinemia on reexposure to benzocaine. *J Clin Anesth*, 2001;13:128-130.
- Yang JJ, Lin N, Lv R et al. — Methemoglobinemia misdiagnosed as ruptured ectopic pregnancy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005; 49:586-588.
- Greer FR, Shannon M — Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water. *Pediatrics*, 2005;116:784-786.
- Spraycar M — *Stedman's Medical Dictionary*, 26<sup>th</sup> Ed, Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995;1101-1102.
- Chui JSW, Poon WT, Chan KC et al. — Nitrite-induced methaemoglobinaemia — aetiology, diagnosis and treatment. *Anaesthesia*, 2005;60:496-500.
- Johnson D — Perioperative methemoglobinemia. *Can J Anaesth*, 2005;52:665-668.
- Aepfelbacher FC, Breen P, Manning WJ — Methemoglobinemia and topical pharyngeal anesthesia. *N Engl J Med*, 2003;348: 85-86.
- Kern K, Langevin PB — Methemoglobinemia after topical anesthesia with lidocaine and benzocaine for a difficult intubation. *J Clin Anesth*, 2000;12:167-172.
- Haymond S, Cariappa R, Eby CS et al. — Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem*, 2005;51: 434-444
- Silva SS, Sajan IS, Underwood III, JP — Congenital methemoglobinemia: a rare cause of cyanosis in the newborn — a case report. *Pediatrics*, 2003;112:e158-161.
- Baraka AS, Ayoub CM, Kaddoum RN et al. — Severe oxyhemoglobin desaturation during induction of anesthesia in a patient with congenital methemoglobinemia. *Anesthesiology*, 2001;95: 1296-1297.
- Prchal JT, Gregg XT — Red cell enzymes. *Hematology* 2005; 2005:19-23.
- Suyama H, Morikawa S, Noma-Tanaka S et al. — Methemoglobinemia induced by automobile exhaust fumes. *J Anesth*, 2005; 19:333-335.
- Jacka MJ, Kruger M, Glick N — Methemoglobinemia after transesophageal echocardiography: a life-threatening complication. *J Clin Anesth*, 2006;18:52-54.
- Barker SJ, Curry J, Redford D et al. — Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry. A human volunteer study. *Anesthesiology*, 2006;105: 892-897.
- Rehman HU — Methemoglobinemia. *West J Med*, 2001;175:193-196.
- Baraka AS, Ayoub CM, Yazbeck-Karam V et al. — Prophylactic methylene blue in a patient with congenital methemoglobinemia. *Can J Anaesth*, 2005;52:258-261.
- Viallon A, Page Y, Bertrand JC — Methemoglobinemia due to riluzole. *N Engl J Med*, 2000;343:665-666.
- Nguyen ST, Cabrales RE, Bashour A et al. — Benzocaine-induced methemoglobinemia. *Anesth Analg*, 2000;90:369-371.
- Talarico JF, Metro DG — Presentation of dapsone-induced methemoglobinemia in a patient status post small bowel transplant. *J Clin Anesth*, 2005;17:568-570.
- Noyes CD, Olufolabi AJ, Habib AS — Subtle desaturation and perioperative methemoglobinemia. The need for continued vigilance. *Can J Anaesth*, 2005;52:771-772.
- Tsai TC, Peng SK, Shih YR et al. — Sulfadiazine-induced methemoglobinemia in a boy with thalassemia. *Can J Anaesth*, 2005; 52:1002-1003.
- Kreeftenberg Jr HG, Braams R, Nauta P — Methemoglobinemia after low-dose prilocaine in an adult patient receiving barbiturate comedication. *Anesth Analg*, 2007;104:459-460.
- Jansen T, Barnung S, Mortensen CR et al. — Isobutyl-nitrite-induced methemoglobinemia; treatment with an exchange blood transfusion during hyperbaric oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:1300-1301.
- Yazbeck-Karam VG, Aouad MT, Kaddoum RN et al. — Methemoglobinemia after a blast injury. *Anesthesiology* 2004;100:448-449.
- FDA Public Health Advisory. Benzocaine sprays marketed under different names, including Hurricaine, Topex, and Cetacaine. February 10, 2006.
- Gupta SK, Gupta RC, Seth AK et al. — Methaemoglobinemia in areas of high nitrate concentration in drinking water. *Natl Med J India*, 2000;13:58-61.
- Gupta SK, Gupta RC, Seth AK et al. — Adaptation of cytochrome-b5 reductase activity and methaemoglobinaemia in areas with a high nitrate concentration in drinking-water. *Bull World Health Organ*, 1999;77:749-753.

29. Askew GL, Finelli L, Genese CA et al. — Boilerbaisse: an outbreak of methemoglobinemia in New Jersey in 1992. *Pediatrics*. 1994; 94:381-4.
30. König MW, Dolinski SY — A 74-year-old woman with desaturation following surgery. *Chest*, 2003;123:613-616.
31. Sather JE, Tantawy H — Toxins. *Anesthesiol Clin*, 2006;24:647-670.
32. Hegedus F, Herb K — Benzocaine-induced methemoglobinemia. *Anesth Prog*, 2005;52:136-139.
33. Maurtua MA, Emmerling L, Ebrahim Z — Anesthetic management of a patient with congenital methemoglobinemia. *J Clin Anesth*, 2004;16:455-457.
34. Stucke AG, Riess ML, Connolly LA — Hemoglobin M (Milwaukee) affects arterial oxygen saturation and makes pulse oximetry unreliable. *Anesthesiology* 2006;104:887-888.
35. Barker SJ, Tremper KK — Pulse Oximetry, ed: Ehrenwerth J, Eisenkraft J — Anesthesia Equipment. Principles and Applications. Mosby 1993:249-264.
36. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J — Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*, 1989;70:112-117.
37. Burgoyne LL, Jay DW, Bikhazi GB et al. — Isosulfan blue causes factitious methemoglobinemia in an infant. *Ped Anesth*, 2005; 15:1116-1119.
38. Zijlstra WG — Clinical assessment of oxygen transport-related quantities. *Clin Chem*, 2005;51:291-292.
39. Meier J, Pape A, Lauscher P et al. — Hyperoxia in lethal methemoglobinemia: Effects on oxygen transport, tissue oxygenation, and survival in pigs. *Crit Care Med*, 2005;33:1582-1588.
40. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H et al. — Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology*, 2004;100:70-76.
41. Woodman A, Bright J, Marrs T — The effect of oxygen on in vitro studies on methemoglobin production in man and dog blood using 4-dimethylaminophenol. *Hemoglobin* 1988; 12:53-60.
42. Sharma D, Pandia MP, Bithal PK — Methylene blue in congenital methemoglobinemia: prophylactic or on demand? *Can J Anesth.*, 2005; 52:884-885.
43. Matisoff AJ, Panni MK — Methylene blue treatment for methemoglobinemia and subsequent dramatic bispectral index reduction. *Anesthesiology*, 2006;105:228.
44. Siebert C, Kroeber S, Lutter N — Prolonged postoperative disorientation after methylene blue infusion during parathyroidectomy. *Anesth Analg*, 2005;101:608-609.
45. Maddali MM, Fahr J — Postoperative methemoglobinemia with associated G-6-P-D deficiency in infant cardiac surgery —

enigmas in diagnosis and management. *Ped Anesth*, 2005;15: 334-337.

46. Baraka AS, Ayoub CM, Yazbeck-Karam V et al. — Prophylactic methylene blue in a patient with congenital methemoglobinemia. *Can J Anaesth*, 2005;52:258-261.

## RESUMEN

Nascimento TS, Pereira ROL, Mello HLD, Costa J — Metahemoglobinemia: del Diagnóstico al Tratamiento.

**JUSTIFICATIVAS Y OBJETIVOS:** *La metahemoglobina es la forma oxidada de la hemoglobina, que, además de no vincularse con el oxígeno, aumenta su afinidad por la porción parcialmente oxidada de la hemoglobina. La concentración aumentada de la metahemoglobina en la sangre, proviene de las alteraciones congénitas y de la exposición a agentes químicos diversos, trayendo como resultado, un cuadro con múltiples diagnósticos diferenciales, que si no se trata, puede conllevar al deceso. Se hizo una revisión sobre el asunto, dándole énfasis a las informaciones relevantes para el manejo clínico de los pacientes.*

**CONTENIDO:** *Cuando la concentración sanguínea de metahemoglobina está por encima de 1,5% surge la cianosis, característica principal de la enfermedad. Los pacientes presentan sangre arterial de coloración marrón oscuro con la PaO<sub>2</sub> normal. El diagnóstico debe suponerse en pacientes que presenten cianosis y una baja lectura de saturación al oxímetro de pulso (SpO<sub>2</sub>), sin que exista un comprometimiento cardiopulmonar significativo. La coximetría es el método estándar de oro y define el diagnóstico. En el tratamiento de los pacientes, deben ser considerados el carácter agudo o crónico del síndrome (etiología) y la gravedad de los síntomas. La concentración sanguínea de metahemoglobina es importante principalmente en los casos agudos. El tratamiento básico consiste en la retirada del agente causador, administración de oxígeno y observación. Casos graves deben ser tratados con azul de metileno, antídoto específico, sin embargo ineficaz en algunas situaciones.*

**CONCLUSIÓN:** *La Metahemoglobinemia es una condición potencialmente grave, cuyo diagnóstico depende del alto grado de sospecha. En general, los anestesiólogos, en el período perioperatorio, son los primeros que detectan el problema y deben liderar el tratamiento.*