

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/273943105>

Acute dapsons exposure and methemoglobinemia in children: treatment with multiple doses

ARTICLE in JORNAL DE PEDIATRIA · JULY 2000

Impact Factor: 0.94 · DOI: 10.2223/JPED.9

DOWNLOADS

6

VIEWS

5

6 AUTHORS, INCLUDING:



Emilio Carlos Elias Baracat

University of Campinas

50 PUBLICATIONS 225 CITATIONS

SEE PROFILE



Paulo Madureira

University of Campinas

23 PUBLICATIONS 121 CITATIONS

SEE PROFILE



Eduardo De Capitani

University of Campinas

79 PUBLICATIONS 465 CITATIONS

SEE PROFILE

Available from: Emilio Carlos Elias Baracat

Retrieved on: 03 July 2015



ARTIGO ORIGINAL

Exposição aguda à dapsona e metemoglobinemia em crianças: tratamento com doses múltiplas de carvão ativado associado ou não ao azul de metileno

Acute dapsone exposure and methemoglobinemia in children: treatment with multiple doses of activated charcoal with or without the administration of methylene blue

Fábio Bucarechi¹, Larissa Miglioli², Emílio C.E. Baracat³, Paulo R. Madureira⁴,
Eduardo M. De Capitani⁵, Ronan J. Vieira⁶

Resumo

Objetivo: Estudar a evolução da metemoglobinemia em 17 crianças com exposição aguda à dapsona, complicada com metemoglobinemia acima de 20% da taxa total de hemoglobina, tratadas com doses múltiplas de carvão ativado associado ou não ao azul de metileno.

Casística e Métodos: Dezesete crianças (1-13 anos, mediana=3 anos), foram admitidas 1-72 horas após a ingestão de 100-1.200 mg (mediana=350 mg, 10 pacientes) ou de uma quantidade desconhecida (7 pacientes) de dapsona. À admissão, o nível de metemoglobinemia variou de 23,5-49,7% (mediana=37,8%), e as principais manifestações clínicas observadas foram cianose (17), taquicardia (17), vômitos (11) e taquipnéia (8). Todas as crianças receberam doses múltiplas de carvão ativado por via oral ou por tubagem nasogástrica (1 g/kg, 4-6x/dia, solução a 10%, 3-16 doses, mediana=8 doses). Em 12 pacientes também foi administrado o azul de metileno (1-2 mg/kg, solução a 1-2%) em dose única, IV, em torno de 5 minutos.

Resultados: Constatou-se uma diminuição progressiva dos níveis de metemoglobinemia em ambos os grupos de tratamento (doses múltiplas de carvão ativado isoladamente ou associado ao azul de metileno), sem necessidade de dose adicional de azul de metileno. Não foi observada diferença estatística significativa, em relação à queda da metemoglobinemia de acordo com o tempo, entre os dois tipos de tratamento efetuados ($p=0,49$, teste de Wilcoxon).

Conclusão: A administração de doses múltiplas de carvão ativado pode ser considerada como uma alternativa terapêutica, isolada ou associada ao azul de metileno, no tratamento de crianças com exposição aguda à dapsona, complicada com metemoglobinemia acima de 20% da taxa de hemoglobina.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 290-294: metemoglobinemia, dapsona, carvão ativado, azul de metileno.

Abstract

Objective: To study the changes in methemoglobinemia of 17 children admitted with acute exposure to dapsone complicated by a methemoglobin concentration greater than 20% of the total hemoglobin. The children were treated with multiple doses of activated charcoal with or without the administration of methylene blue.

Patients and Methods: Seventeen patients (ages 1-13 y, median 3 y), were admitted 1-72 h after the ingestion of 100-1200 mg (median 350 mg, 10 patients) or an unknown amount of dapsone (7 patients). The methemoglobin blood concentrations upon admission ranged from 23.5%-49.7% (median 37.8%), and the main clinical features were cyanosis (17), tachycardia (17), vomiting (11) and tachypnea (8). All of the children received multiple doses of activated charcoal orally or via nasogastric tube (1g/kg, 10% solution, 4-6 times/day, 3-16 doses with a median of 8 doses). Twelve of the 14 patients with methemoglobin levels greater than 30% were also treated with a single dose of methylene blue (1-2% solution, 1-2 mg/kg) infused IV over 5 min.

Results: There was a progressive decrease in the methemoglobin levels after the beginning of both treatments (multiple doses of activated charcoal alone or associated with methylene blue), and only one dose of methylene blue was necessary. There were no significant statistical differences between the results of the two treatments according to the time-course decrease in methemoglobinemia ($p=0.49$ Wilcoxon test).

Conclusions: Multiple doses of activated charcoal given when methemoglobin levels were greater than 20% can be considered as a possible treatment for pediatric patients, with or without the administration of methylene blue, after acute dapsone exposure.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 290-294: methemoglobinemia, dapsone, activated charcoal, methylene blue.

1. Prof. Assistente Doutor do Depto. de Pediatria, do Cto. de Controle de Intoxicações (CCI) e do Cto. de Investigações em Pediatria (CIPED) da FCM-UNICAMP.
2. Aluna do 6º ano da XXXII Turma da FCM-UNICAMP.
3. Prof. Assistente Doutor do Depto. de Pediatria e do Centro de Investigações em Pediatria (CIPED) da FCM-UNICAMP.
4. Prof. Assistente Doutor do Depto. de Medicina Preventiva e Social e do Centro de Controle de Intoxicações (CCI) da FCM-UNICAMP.
5. Prof. Assistente Doutor do Depto. de Clínica Médica e do Centro de Controle de Intoxicações (CCI) da FCM-UNICAMP.
6. Prof. Assistente Doutor do Depto. de Clínica Médica e do Centro de Controle de Intoxicações (CCI) da FCM-UNICAMP.

Introdução

A metemoglobinemia adquirida é a forma mais comum de metemoglobinemia e segue-se à exposição a substâncias químicas e drogas com potencial oxidante, tais como sulfonas, sulfonamidas, anilina e derivados, nitratos, nitritos, cloratos, metoclopramida, fenazopiridina, anestésicos locais e azul de metileno¹⁻³. Dentre estas, a dapsona tem sido citada como uma das principais drogas que têm determinado metemoglobinemia, tanto após o uso terapêutico como em seqüência à ingestão de doses tóxicas⁴⁻¹⁶.

A dapsona tem sido amplamente utilizada para o tratamento da hanseníase e, eventualmente, de algumas dermatoses bolhosas, como lúpus e dermatite herpetiforme, em virtude de sua potente atividade antiinflamatória, bem como tem sido droga alternativa na profilaxia da infecção pelo *Pneumocystis carinii* em pacientes imunodeprimidos¹⁷⁻¹⁸. Além da metemoglobinemia, os principais efeitos colaterais relatados devido ao uso de dapsona têm sido anemia hemolítica, farmacodermias, neuropatias periféricas reversíveis e exacerbação da forma lepromatosa da moléstia de Hansen, com reação similar a de Jarisch Herxheimer¹⁸.

O tratamento usualmente recomendado para pacientes sintomáticos com níveis de metemoglobina acima de 20 a 30% da hemoglobina tem sido a administração intravenosa do azul de metileno (AM) de 1 a 2%, na dose de 1-2 mg/kg^{2,19-20}. O AM, via NADPH-metemoglobina redutase eritrocitária, é convertido em azul de leucometileno, que, por sua vez, reduz a metemoglobina à hemoglobina^{1,19-20}. Uma vez que o efeito do AM é relativamente breve, e a meia-vida da dapsona, prolongada, não é infreqüente a observação de recorrência da metemoglobinemia, sendo eventualmente necessária a aplicação de doses adicionais de AM^{10,11,13,15}. Todavia, doses de AM acima de 7 mg/kg podem agravar a metemoglobinemia e hemólise, devido ao seu efeito oxidante^{1,2,19-23}. Uma outra proposta terapêutica adjuvante à administração do AM, tendo como base algumas características farmacológicas da dapsona, como a circulação enteroepática, consiste na administração de doses múltiplas de carvão ativado (DMCA)^{5,7,14}.

O emprego de métodos mais invasivos e de alto custo, tais como exsanguíneotransfusão¹¹, plasmáferese e infusão contínua de azul de metileno¹⁰, hemodiálise⁷ e hemoperfusão⁶, tem sido citado em casos isolados de intoxicações agudas graves por dapsona, a maioria intencional e em adultos, com metemoglobinemia recorrente e hemólise. A exsanguíneotransfusão também tem sido indicada em pacientes com deficiência absoluta de G6PD que não respondem ao tratamento com AM^{2,19,20}.

Tendo em vista essas considerações, o objetivo deste trabalho foi o de analisar a evolução da metemoglobinemia como complicação de exposição aguda à dapsona, em 17 crianças que receberam como tratamento DMCA associado ou não à administração intravenosa de AM.

Casuística e Métodos

Foram revisados os prontuários de 29 crianças com idade menor ou igual a 14 anos com diagnóstico de exposição aguda à dapsona e metemoglobinemia (nível de metemoglobina acima de 1,5% da hemoglobina total), admitidas no Hospital de Clínicas da Unicamp, no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1996. Das 29 crianças, apenas 17 pacientes preencheram os critérios de seleção. Como critérios de inclusão foram considerados os pacientes que apresentaram, à admissão, um nível de metemoglobinemia acima de 20% da taxa de hemoglobina total, e que receberam como tratamento pelo menos 3 doses seqüenciais de carvão ativado (1 g/kg em solução a 10%), em intervalos de 4 a 6 horas, por via oral ou por tubagem nasogástrica, não associado (grupo I, 5 pacientes) ou associado à administração intravenosa do AM (1-2 mg/kg em solução a 1-2%), em infusão ao redor de 5 minutos (grupo II, 12 pacientes). A metemoglobinemia foi medida através de método espectrofotométrico, por leitura em comprimento de onda a 632 nm²⁴ e/ou por leitura direta no aparelho CO-oxímetro IL282 (Instrumentation Laboratory INC.)

Para calcular as diferenças estatísticas entre os 2 grupos de tratamento, de acordo com a evolução da metemoglobinemia e o tempo, foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon²⁵ com o objetivo de comparar as medidas das áreas sob a curva, considerando $\alpha = 0,05$ (SAS, versão 6.12, SAS Inc., Cary, NC, USA, 1996). As curvas, em ambos os grupos, foram ajustadas por técnica de regressão não linear²⁶ das medidas repetidas das dosagens de metemoglobina (Origin, versão 5.0, MicrocalTM, Northampton, MA, USA, 1997).

Resultados

A idade das 17 crianças estudadas variou de 1 a 13 anos (mediana de 3 anos), tendo sido admitidas no serviço de 1 a 72 horas após a exposição à dapsona (mediana de 8 horas), sendo que em 3 pacientes não foi possível resgatar essa informação. A quantidade de dapsona ingerida variou de 100 a 1.200 mg (mediana de 350 mg). Em 7 pacientes a quantidade ingerida não pode ser determinada. A taxa de metemoglobina, à admissão, variou de 23,5 a 49,7% (mediana de 37,8%), sendo que 14 pacientes tiveram valores iniciais acima de 30%. A terapêutica empregada em todos os casos foi a administração de DMCA, sendo realizadas de 3 a 16 doses em cada paciente (mediana de 8 doses). O AM, em dose única, associado às DMCA, foi empregado em 12 pacientes. Estes dados encontram-se sumarizados na Tabela 1.

As seguintes manifestações clínicas foram constatadas à admissão: cianose (17/17), taquicardia (17/17), vômitos (11/17), taquipnéia (8/17), dispnéia (4/17), agitação (4/17) e diarreia (2/17).

A evolução da queda da metemoglobinemia de acordo com o tempo e com o grupo de tratamento encontra-se

Tabela 1 - Dados de uma série de 17 crianças com exposição aguda à dapsona complicada com metemoglobinemia acima de 20% da hemoglobina total

Paciente *	Idade (anos)	Dapsona (mg)	Admissão (horas) †	Metemoglobinemia à admissão	Azul de metileno (n° de doses)	Carvão ativado (n° de doses)	Varição da Hemoglobina (g%)
1	9	100	24	37,0%	1	7	13,9-9,7
2	2,8	?	3	43,0%	-	11	10,8 ‡
3	3	400	3	49,7%	1	10	12,8-10,9
4	6	1.000	?	29,8%	-	9	10,5-10,7
5	3	?	72	37,5%	-	8	11,3-10,7
6	2	500	1	44,5%	1	3	9,3-9,7
7	9	100	24	37,8%	1	4	123-93
8	4	200	27	31,1%	1	8	12,5-4,9
9	4	300	6	36,6%	1	9	12,2 ‡
10	3	?	?	46,5%	1	10	11,5-9,7
11	4	?	7	36,0%	1	6	12,1-9,7
12	2,5	?	?	23,5%	-	6	11,2 ‡
13	3	100	9	41,2%	1	5	12,5-10,8
14	1,7	?	3	41,0%	1	3	11,7 ‡
15	3,2	?	12	38,0%	1	11	11,7-11,1
16	5	600	3	43,0%	1	16	14,6-9,6
17	13	1.200	24	29,7%	-	8	13,3 ‡

*Pacientes 1-16 ingestão não intencional, paciente 17 ingestão intencional; † intervalo de tempo entre a ingestão e a admissão hospitalar; ‡ medida isolada da taxa de hemoglobina; ? não determinada

ilustrada na Figura 1. Pode-se constatar que houve uma tendência à uma queda inicial mais rápida do nível de metemoglobinemia no grupo II (Figura 1 B) em relação ao grupo I (Figura 1 A), principalmente nas primeiras 6 horas; entretanto, esses níveis permaneceram acima dos valores considerados normais por pelo menos 3 dias, em ambos os grupos. Todavia, ao se comparar a evolução dos dois grupos, observou-se que não houve diferença estatística significativa na evolução da metemoglobinemia de acordo com o tratamento efetuado (Figura 1 C, $p=0,49$).

Discussão

A metemoglobinemia adquirida não é infrequente em crianças. Tem sido descrita, principalmente, em países onde a água e os alimentos consumidos pela população contêm um elevado conteúdo de nitratos e nitritos^{1,2,27,28}, em recém-nascidos e lactentes jovens durante episódios de diarreia aguda, geralmente causada por *Escherichia coli* enteropatogênica clássica, associada à acidose metabólica.²⁹⁻³¹, e em locais onde a moléstia de Hansen é de alta prevalência¹⁷, devido ao alto consumo de dapsona^{9,11}.

Na presente série, as manifestações clínicas observadas guardaram estreita relação com o nível de metemoglobinemia, não diferindo daquelas previamente descritas na literatura², embora, aparentemente, não tenha se observado correlação com a quantidade de dapsona ingerida (Tabela 1). Nenhuma criança estudada tinha menos de 6 meses de

idade, devendo ser considerado que este grupo etário apresenta maior risco de desenvolvimento de metemoglobinemia, devido ao baixo nível de atividade da NADH-metemoglobina redutase eritrocitária^{2,27-32}.

Embora não tenha sido dosado o número de reticulócitos e da haptoglobina evolutivos, 4 pacientes (1, 7, 8 e 16) apresentaram importante queda da hemoglobina, variando de 3,0 a 7,6 g%, sugerindo a presença de hemólise neste grupo. Em todos estes pacientes foi administrado o AM, sendo que tanto o AM^{1,19-22} quanto a dapsona^{2,5,8,14-16}, isoladamente, podem causar hemólise, devido ao efeito oxidante.

No presente estudo não foi efetuada a dosagem sérica de dapsona e seus metabólitos, nem a mensuração da sulfemoglobinemia, sendo utilizado como critério de controle terapêutico o perfil evolutivo da queda da metemoglobinemia e a melhora clínica. Em ambos os grupos a queda da metemoglobinemia e a melhora clínica foram progressivas, não sendo necessária a administração de novas doses de AM (grupo II) (Figura 1). Estas observações corroboram os resultados relatados por Neuvonen et al. (1983), indicando que a ação contínua do carvão ativado na luz intestinal poderia aumentar a taxa de eliminação da dapsona devido à adsorção da droga ativamente secretada na luz intestinal, prevenindo tanto a absorção da dapsona e sua recirculação, pela via enteroepática, quanto a recorrência da metemoglobinemia. Outro estudo também refere bons resultados com DMCA em um caso isolado de intoxicação por dapsona em uma criança de 18 meses de idade⁵.

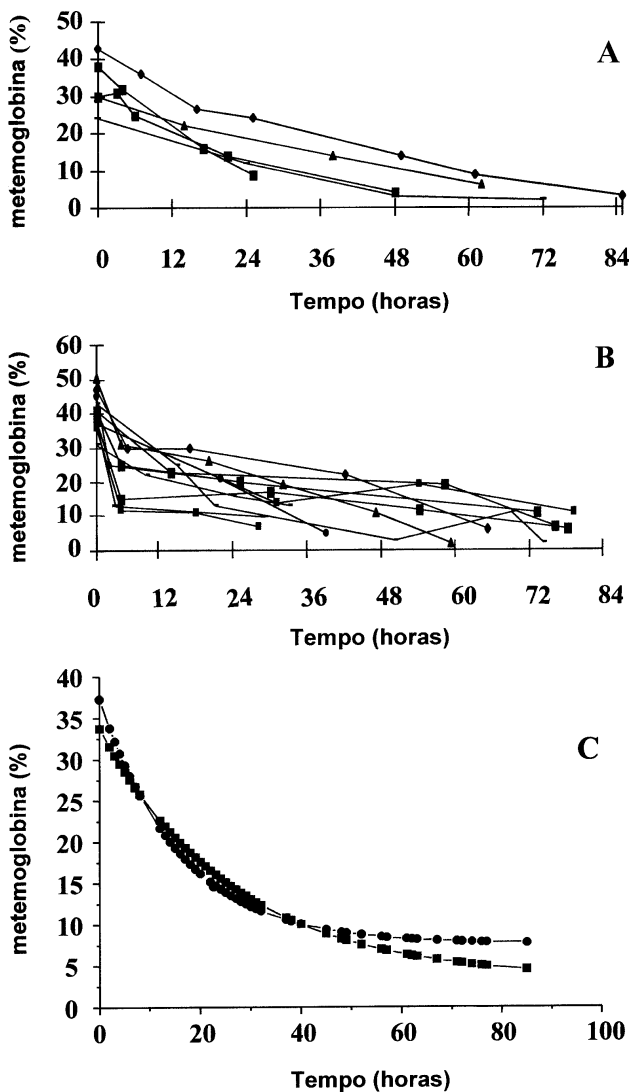


Figura 1 - Evolução da metemoglobinemia de acordo com o tempo e com o tratamento em 17 crianças com exposição aguda à dapsona complicada com metemoglobinemia acima de 20% da hemoglobina total. **A**- Grupo I, 5 pacientes tratados exclusivamente com doses múltiplas de carvão ativado; **B**- Grupo II, 12 pacientes tratados com doses múltiplas de carvão ativado associado à administração intravenosa de azul de metileno em dose única. **C**- Comparação da evolução da metemoglobinemia de acordo com o tempo e com o grupo de tratamento: Grupo I (■) e Grupo II (●). As curvas foram ajustadas por técnica de regressão não linear das medidas repetidas das dosagens de metemoglobina. $p=0,49$ (método de Wilcoxon, comparação das medidas das áreas sob a curva)

A sulfemoglobinemia tem sido raramente descrita como complicação da exposição aguda à dapsona, podendo produzir hipóxia tecidual e cianose, de maneira similar à metemoglobinemia^{4,12,14}. Trata-se de um composto extre-

mamente estável, cujo pico na leitura espectrofotométrica se dá ao redor de 620nm, somente sendo eliminado da circulação quando da renovação dos eritrócitos. Diferente da metemoglobina, não ocorre resposta terapêutica à administração do AM, podendo causar uma cianose de evolução prolongada^{2,4,12,14}. Com base na evolução clínica dos pacientes estudados e no principal método analítico empregado, que apresenta alta sensibilidade para a leitura da metemoglobina²⁴, é possível supor que a sulfemoglobinemia não deva ser considerada como complicação importante na presente série.

As doses empregadas de azul de metileno e as indicações para a sua administração estão de acordo com as tradicionalmente recomendadas na literatura^{2,19-20}. Cabe salientar que nenhum dos pacientes admitidos era portador de cardiopatia ou pneumopatia grave com hipoxemia. Estes pacientes devem se beneficiar da administração precoce do AM^{2,19} que, embora não significativamente, provocou uma tendência de uma queda inicial mais rápida da metemoglobinemia.

Os resultados do presente estudo sugerem que a administração de DMCA possa ser considerada como uma alternativa terapêutica, relativamente segura e de baixo custo, no tratamento de crianças com exposição aguda à dapsona complicada com metemoglobinemia acima de 20% da taxa de hemoglobina. O AM deve ser considerado como primeira alternativa no tratamento de urgência das metemoglobinemias graves por exposição aguda à dapsona. Todavia, a associação terapêutica com DMCA pode diminuir a possibilidade de recorrência da metemoglobinemia, diminuindo a necessidade de novas aplicações do AM e as suas possíveis complicações.

Agradecimentos

Ao PIBIC/CNPq-PRP-Unicamp pela concessão da bolsa de iniciação científica, no período de agosto de 1997 a agosto de 1998, para a acadêmica Larissa Miglioli. À Maria Teresa de Oliveira (CCI-Unicamp) e ao Grupo de Assessoria Estatística do Comitê de Pesquisa da FCM-Unicamp pelo auxílio técnico e ao Prof. Dr. Edgard Ferro Collares (Depto de Pediatria, FCM-UNICAMP), pelas sugestões apresentadas.

Referências bibliográficas

1. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. *Am J Hematol* 1993; 42: 7-12.
2. Price D. Methemoglobinemia. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Goldfrank LR, Flomebaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. 5^a ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1994. p.1169-78.
3. Kearns GL, Fisher DH. Metoclopramide-induced methemoglobinemia. *Pediatrics* 1988; 82: 364-66.

4. Lambert M, Sonnet J, Mahieu P, Hassoun A. Delayed sulfhemoglobinemia after acute dapsone intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 45-50.
5. Reigart JR, Trammel HL Jr, Lindsey JM. Repetitive doses of activated charcoal in dapsone poisoning in a child. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982-83; 19: 1061-1066.
6. Endre ZH, Charlesworth JA, Macdonald GJ, Woodbridge L. Successful treatment of acute dapsone intoxication using charcoal hemoperfusion. *Aust N Z J Med* 1983; 13: 509-12.
7. Neuvonen PJ, Elonen E, Haapanen EJ. Acute dapsone intoxication: clinical findings and effect of oral charcoal and haemodialysis on dapsone elimination. *Acta Med Scand* 1983; 214: 215-20.
8. Woodhouse KW, Henderson DB, Charlton B, Peaston RT, Rawlins MD. Acute dapsone poisoning: clinical features and pharmacokinetics studies. *Hum Toxicol* 1983; 2: 507-10.
9. Nair PM, Philip E. Accidental dapsone poisoning in children. *Ann Trop Paediatr* 1984; 4: 241-2.
10. Berlin G, Brodin B, Hilden JO, Martensson J. Acute dapsone intoxication: a case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis and plasma exchange. *Clin Toxicol* 1984-85; 22: 537-48.
11. Kumar A, Antony TJ, Kurein KM, Taneja LM, Mohan M, Anand NK. Exchange transfusion for dapsone poisoning. *Indian Pediatrics* 1988; 25: 798-800.
12. Dawson AH, Whyte IM. Management of dapsone poisoning complicated by methemoglobinemia. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989; 4: 387-92.
13. Linakis JG, Shannon M, Woolf A, Sax C. Recurrent methemoglobinemia after acute dapsone intoxication in a child. *J Emerg Med* 1989; 7: 477-80.
14. Hansen DG, Challoner KR, Smith DE. Dapsone intoxication: two case reports. *J Emerg Med* 1994; 12: 347-51.
15. Ellenhorn MJ. Dapsone. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.p.244-5.
16. Coleman MD. Dapsone toxicity: some current perspectives. *Gen Pharmac* 1995; 26: 1461-1467.
17. WHO. Action Programme for the Elimination of Leprosy, status report 1996. WHO/Lep/96.5.
18. Mandell GL, Petri Jr WA. Drugs used in the chemotherapy of Tuberculosis, Mycobacterium avium Complex Disease and Leprosy. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9ª ed. McGraw Hill; 1996. p.1155-74.
19. Howland MA. Methylene blue. In: Goldfrank LR, Flomebaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 5ª ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1994; p.1179-80.
20. Ellenhorn MJ. Methylene blue. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. 2ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997, p.100.
21. Goluboff N, Wheaton R. Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. *J Pediatrics* 1961; 58:86-9.
22. Blass N, Fung D. Dyed but not dead - methylene blue overdose. *Anesthesiology* 1976; 45: 458-9.
23. Marrs TC, Bright JE, Inns RH. Methemoglobin production and reduction by methylene blue and the interaction of methylene blue with sodium nitrite in vivo. *Human Toxicol* 1989; 8: 359-64.
24. Hegesh E, Gruener N, Cohen S, Bochkvosky R, Shuval HI. A sensitive micromethod for the determination of methemoglobin in blood. *Clin Chem Acta* 1970; 30: 679-82.
25. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1971.
26. Dawson DV, Todorov AB, Elston RC. Confidence bands for the growth of head circumference in acondroplastic children during the first year of life. *Am J Med Genet* 1980; 7: 529-36.
27. Comly HH. Cyanosis in infants caused by nitrates in well water. *JAMA* 1987; 257: 2788-92.
28. Fernicola NAGG. Metahemoglobinemia infantil causada por nitratos. *Bol Of Sanit Panam* 1989; 106: 32-40.
29. Yano SS, Danish EH, Hsia YE. Transient methemoglobinemia with acidosis in infants. *J Pediatr* 1982; 100: 415-8.
30. Dagan R, Zaltzstein E, Gorodischer R. Methemoglobinemia in young infants with diarrhoea. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 87-9.
31. Pollack SE, Pollack Jr CV. Incidence of subclinical methemoglobinemia in infants with diarrhea. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 652-6.
32. Menahem S. Neonatal cyanosis, methemoglobinaemia and haemolytic anaemia. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 755-6.

Endereço para correspondência:

Dr. Fábio Bucarechi

Centro de Controle de Intoxicações, Hospital de Clínicas
Cidade Universitária "Zeferino Vaz", UNICAMP

CP: 6111, CEP 13081-970 – Campinas – SP

Fone/fax: (19) 788.8670

E-mail: bucaret@fcm.unicamp.br