

## **Metemoglobinemia em paciente com Malária: relato de caso raro e potencialmente grave na Amazônia brasileira**

## **Methemoglobinemia in a patient with Malaria: report of a rare and potentially serious case in the Brazilian Amazon**

DOI:10.34119/bjhrv6n6-049

Recebimento dos originais: 02/10/2023

Aceitação para publicação: 01/11/2023

### **Fernanda Araújo de Melo**

Residência Médica em Infectologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)  
Endereço: Avenida Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000  
E-mail: fernandamelo\_@outlook.com

### **Thiago Brito de Castro**

Residência Médica em Infectologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)  
Endereço: Avenida Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000  
E-mail: thiagobritomed@gmail.com

### **Carlos Gabriel de Souza Soares**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)  
Endereço: Avenida Carvalho Leal, 1777, Cachoeirinha, Manaus – AM, CEP: 69065-001  
E-mail: cssoaresg@gmail.com

### **Dessana Francis Chehuan Melo**

Mestranda em Doenças Tropicais

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD),  
Universidade Federal do Amazonas (UFAM)  
Endereço: Avenida Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000  
E-mail: dessanachehuan@ufam.edu.br

### **Amanda França Silva Aguiar**

Especialista em Infectologia

Instituição: Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)  
Endereço: Avenida Pedro Teixeira, 25, Dom Pedro, Manaus – AM, CEP: 69040-000  
E-mail: amandinhafranca@yahoo.com.br

## **RESUMO**

A malária por *Plasmodium vivax* tem uma importância global significativa e no Brasil, especialmente na região amazônica, o impacto na morbimortalidade é alto. Neste contexto, a Primaquina é um fármaco eficaz contra as formas que parasitam os hepatócitos, porém pode ser o responsável por quadros de metemoglobinemia que, apesar de incomum, é uma complicação grave e potencialmente fatal. O presente relato trata de um caso raro de metemoglobinemia em paciente potencialmente grave com malária por *P. vivax* após tratamento com antimalárico, na Amazônia brasileira.

**Palavras-chave:** Malária, metemoglobinemia, primaquina, Amazônia, Brasil.

## ABSTRACT

*Plasmodium vivax* malaria has significant global importance and in Brazil, especially in the Amazon region, the impact on morbidity and mortality is high. In this context, Primaquine is an effective drug against the forms that parasitize hepatocytes, but it may be responsible for methemoglobinemia, which, although uncommon, is a serious and potentially fatal complication. The present report deals with a rare case of methemoglobinemia in a potentially seriously ill patient with *P. vivax* malaria after treatment with antimalarials, in the Brazilian Amazon.

**Keywords:** Malaria, methemoglobinemia, primaquine, Amazonia, Brazil.

## 1 INTRODUÇÃO

Todos os anos, ocorrem cerca de 500 milhões de novos casos de malária nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, sendo a maioria destas infecções causadas pelos *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*<sup>1</sup>. No Brasil, a região Amazônica concentra mais de 99% dos casos de malária e as áreas de maior impacto são aquelas onde há precárias condições de habitação e trabalho, especialmente próximas a florestas e a coleções de água<sup>2,3</sup>. Somente na região Norte, em 2019, foram notificados 116.207 casos de malária<sup>4</sup>.

O *P. vivax* é a espécie causadora de malária com maior distribuição geográfica, endêmica em mais de quarenta países<sup>5</sup>, sendo considerada importante causa de morbidade e mortalidade, o que resulta em um impacto negativo no sistema de saúde<sup>6,7</sup>. O risco de morte ocasionada por esta infecção é variável e é consideravelmente maior em indivíduos que residem em ambientes endêmicos e o contato repetitivo com o patógeno pode ocasionar comorbidades associadas a desfechos negativos<sup>8</sup>.

Neste cenário, a Primaquina figura como um fármaco eficaz contra os parasitos hepáticos (hipnozoítos) daquelas espécies de plasmódios que infectam o ser humano<sup>9</sup>. Apesar de seu mecanismo de ação ainda não estar totalmente esclarecido, acredita-se que atue intercalando-se entre os pares de bases do ácido desoxirribonucleico (DNA), impedindo a replicação do material genético, ou através dos mecanismos de oxirredução, tanto na produção das espécies reativas de oxigênio, quanto na interferência no transporte de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial<sup>10,11</sup>. No entanto, um dos efeitos colaterais graves ligados a esta droga é a anemia hemolítica em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e são contraindicados em mulheres grávidas e bebês<sup>12</sup>.

Metemoglobinemia é uma das complicações mais graves relacionadas à Malária e refere-se à oxidação do ferro da hemoglobina em estado ferroso (Fe<sup>++</sup>) ao estado férrico

(Fe+++), impedindo desta forma a hematoze <sup>13</sup>. Isto pode ocorrer como resultado da exposição aos agentes oxidantes como a primaquina. Normalmente, os eritrócitos contêm uma taxa de metemoglobina (1-2%), mantida por mecanismos redutores fisiológicos, resultantes da oxidação espontânea. No entanto, a presença de metemoglobina em quantidades elevadas torna-se incompatível com a vida <sup>14</sup>.

O presente relato trata de um caso pouco registrado na literatura médica acerca de Metemoglobinemia secundária ao uso de primaquina para tratamento de Malária por *Plasmodium vivax*, ocorrido em um hospital de referência na Amazônia brasileira, com desfecho favorável.

## 2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 39 anos, negra, solteira, agricultora, ensino fundamental incompleto. Buscou atendimento médico em um grande hospital e pronto socorro da zona leste de Manaus em 16/08/2023 por queixa de febre, mialgia e lombalgia, precisando ficar internada durante três dias para investigação etiológica e controle de sintomas. Recebeu alta, mas retornou ao mesmo local em 21/08/2023 com piora dos sintomas, agora associados a calafrios, sudorese, icterícia, hiporexia, dor abdominal, náuseas, vômitos, cefaleia e mal-estar. Nesta nova internação, foi realizado exame de gota espessa, revelando infecção por *Plasmodium vivax* (++) , sendo iniciado o tratamento para Malária com Cloroquina e Primaquina. No dia seguinte, evoluiu com edema em membros inferiores e desconforto respiratório, sendo transferida para a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas por suspeita de Malária grave.

Foi admitida na Fundação de Medicina Tropical (FMT) no dia 22/08/2023, apresentando-se em regular estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, taquipneica (FR 26 irpm), saturando 98% sob cateter nasal de oxigênio a 2L/min, taquicárdica (126 bpm), normotensa (136x90 mmHg), afebril (37,3° C), hipocorada (+/4+), hidratada, acianótica e ictérica (+/4+). O exame físico de cabeça e pescoço não mostraram alterações, com ritmo cardíaco regular em dois tempos sem alterações. Ausculta pulmonar com murmúrio vesicular fisiológico diminuído em base esquerda e com crepitações em base direita. Abdome globoso, flácido, com cicatriz em quadrante superior direito em decorrência da colecistectomia ocorrida há cerca de um ano, com dor à palpação profunda em andar superior do abdome, além de fígado palpável a 4 cm do rebordo costal direito. Com edema em membros inferiores (++/4+) com sinal de cacifo positivo até altura de joelhos.

Os exames admissionais (22/08/2023) mostraram gota espessa positiva para *P. vivax* de duas cruces, com parasitemia relativa à contagem de leucócitos 250/200 mm<sup>3</sup>, com atividade

enzimática G6PD normal 8,3 U/gHb ( $> 6,1$  U/gHb). O hemograma revelou plaquetopenia importante ( $48.900 \text{ mm}^3$ ), hemoglobina 10,8%, hematócrito 33% (VCM 74,5 e HCM 24,3), leucócitos  $7200 \text{ mm}^3$ . A Creatinina era de 1,3 mg/dL, Ureia 45 mg/dL, TGO 40 UI/L e TGP 69 UI/L; Gama-GT 362UI/L, Potássio 3,1 mmol/L e Sódio 135 mm/L. A radiografia de tórax revelou derrame pleural bilateral, sendo o esquerdo maior que o direito.

Figura 1: Exame de gota espessa realizada na admissão da paciente em 22/08/2023.

**Gota Espessa**

<b>Data / Hora da Realização</b>	22/08/2023 14:32
<b>Tipo de Lâmina:</b>	Primeira Vez
<b>Parasitemia:</b>	"++" (Duas cruzes).
<b>Resultado de Exame:</b>	Positivo - Vivax
<b>Densidade parasitária por microlitro:</b>	
<b>Densidade gametócitos por microlitro:</b>	
<b>Parasitemia relativa a contagem de leucócitos:</b>	250 / 200
<b>Filária:</b>	Não
<b>Chagas:</b>	Não
<b>Observações:</b>	
<b>G6PD:</b>	8,3
<b>Hemoglobulina:</b>	10,7

Fonte: Imagem de elaboração própria dos autores

Procedeu-se os cuidados relacionados ao derrame pleural, concomitante ao tratamento para Malária. Nos dias seguintes, a paciente evoluiu com resolução dos picos febris, mialgia e sudoreses, além da melhora do padrão respiratório (FR 18 irpm). No entanto, houve piora dos exames laboratoriais (24/08/23), sobretudo na plaquetopenia, agora em  $45.720 \text{ mm}^3$ ; hemoglobina 9%, hematócrito 28%, leucócitos  $3.742 \text{ mm}^3$ , ureia 29 mg/dL, Creatinina 1,1 mg/dL e hipocalcemia (Potássio 2,7 mmol/L).

No dia 26/08/2023, houve piora da anemia (hipocorada ++/4+), icterícia (++) e iniciou quadro de cianose nas unhas e nos lábios. À oximetria de pulso, apresentava saturação de 88% a 92% em ar ambiente, porém sem quaisquer sinais de insuficiência respiratória (FR 16 irpm), eupneica e ausculta pulmonar sem alterações. Realizou-se gasometria arterial (Figura 2), que revelou relação  $pO_2(a)/FO_2c$  482 mmHg (saturação parcial de oxigênio 96% em ar ambiente). Além disto revelou Metemoglobinemia de 21,8% (VR 2%).

Figura 2: Exame de gasometria arterial realizada em 28/08/2023.

Nome do Paciente			
Tipo de amostra		Arterial	
T		37,0 °C	
FO <sub>2</sub> (l)		21,0 %	
Valores de Gases no Sangue			
↑ pH	7.456		[ 7.350 - 7.450 ]
↓ pCO <sub>2</sub>	24.0	mmHg	[ 35.0 - 45.0 ]
? pO <sub>2</sub>	101	mmHg	[ 83.0 - 108 ]
? pO <sub>2</sub> (a)/FO <sub>2</sub> (l) <sub>C</sub>	482	mmHg	
Valores de Oximetria			
ctHb	12.4	g/dL	[ 12.0 - 16.0 ]
Hct <sub>C</sub>	38.2	%	
sO <sub>2</sub>	96.5	%	[ 95.0 - 99.0 ]
↓ FO <sub>2</sub> Hb	75.8	%	[ 95.0 - 99.0 ]
cH <sup>+</sup> <sub>C</sub>	35.0	nmol/L	
? mOsm <sub>C</sub>	277.7	mmol/kg	
↓ FCOHb	-0.3	%	[ 0.0 - 0.8 ]
FHHb	2.7	%	
↑ FMetHb	21.8	%	[ 0.2 - 0.6 ]
? FShunt <sub>e</sub>	-5.7	%	
cBase(Ecf) <sub>C</sub>	-6.5	mmol/L	
cBase(B) <sub>C</sub>	-5.4	mmol/L	
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P.st) <sub>C</sub>	20.0	mmol/L	
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (P) <sub>C</sub>	16.7	mmol/L	

Fonte: Imagem de elaboração própria dos autores

Após o sétimo dia de tratamento, um novo exame de gota espessa foi realizado e, desta vez, apresentou resultado negativo. Nos dias seguintes, foi realizado tratamento para metemoglobinemia secundária à Malária, com exames laboratoriais apresentando queda da metemoglobina progressivamente, bem como melhora da cianose. Após doze dias de internação hospitalar, a paciente recebeu alta devido sua melhora clínica (acianótica, anictérica, normocorada, eupneica, afebril), imaginológica (tomografia computadorizada de tórax sem alterações) e laboratorial (plaqueta 259.000 mm<sup>3</sup>).

### 3 DISCUSSÃO

Na maioria dos casos, o tratamento da malária ocasionada pelo *P. Vivax* inicia-se com cloroquina por três dias, pensando no tratamento das formas circulantes no sangue, associada a Primaquina por sete dias, para as formas latentes nos hepatócitos. A Primaquina nas doses preconizadas é considerada segura e tolerada. O processo de oxidação da hemoglobina em metemoglobina está associada ao composto original e a 6-metoxi-8-hidroamilinoquinolina da Primaquina. Em pessoas com deficiência de G6PD, relacionada a efeitos de estresse oxidativo, pode ocorrer hemólise e acúmulo de metemoglobina <sup>15</sup>. De modo geral, a metemoglobina, forma oxidada da hemoglobina possui ferro em seu estado férrico que dificulta a ligação ao oxigênio, desse modo se apresentando como uma anemia funcional <sup>16</sup>.

A apresentação da metemoglobinemia adquirida pelo uso de fármaco, se inicia com as baixas concentrações de oxigênio, traduzidas em sinais como palidez cutânea e/ou cianose de extremidades, além de queda na saturação, características apresentadas na paciente deste caso. A gravidade dos sintomas está relacionada ao nível da metemoglobina, que entre 20 a 50% está relacionado a sintomas leves a moderados de hipoxemia, estando a paciente do caso relatado com metemoglobinemia de 21,8%. Algumas condições podem fazer com que a toxicidade seja mais exuberante em alguns casos em detrimento de outros, fatores como doenças do aparelho cardiorrespiratório ou quadros de anemia prévia, bem como a deficiência de G6PD com presença de hemólise <sup>17</sup>.

A paciente do caso relatado não apresentava nenhuma comorbidade cardíaca, pulmonar ou hepática comprovada por exames físico, laboratoriais e de imagem, bem como uma atividade enzimática de G6PD normal 8,3 U/gHb (> 6,1 U/gHb), ainda assim desenvolveu metemoglobinemia moderada, com sintomas importantes. Apesar dos poucos casos relatados com presença de metemoglobinemia em pacientes após uso de Primaquina para tratamento de Malária P. Vivax sem deficiência de G6PD, os níveis de metemoglobina não ultrapassaram 10% <sup>18</sup>.

Após oito dias de internação, a paciente recebeu alta, com normalização dos índices de saturação, bem como melhora laboratorial, sem sinais de hipóxia tendo concluído tratamento para malária por P. Vivax.

#### 4 CONCLUSÃO

No contexto de pacientes diagnosticados com Malária pelo *Plasmodium Vivax*, a metemoglobinemia adquirida por uso dos antimaláricos como a Primaquina precisa sempre ser investigada, independente da dosagem de G6PD, sobretudo em pacientes sintomáticos. A suspeita clínica está relacionada a pacientes com baixa saturação se nenhum comprometimento associado.

A atenção aos primeiros sinais de metemoglobinemia- sejam eles a palidez cutânea, cianose de extremidades (especialmente nas unhas), queda da saturação à oximetria de pulso e até mesmo desconforto respiratório- é de extrema importância para um melhor desfecho nesses casos, uma vez que esta complicação é considerada grave e pode levar ao óbito.

Portanto, os profissionais de saúde precisam tomar conhecimento da metemoglobinemia enquanto uma complicação grave e potencialmente fatal, bem como compreender as formas de trata-la. Com isso, diminui-se a mortalidade desta doença comum à região Amazônica.

## REFERÊNCIAS

- 1- Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil. Disponível na URL: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/be\\_malaria\\_01\\_2005.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/be_malaria_01_2005.pdf)
- 2- Rodrigues, V. J. M., Menezes, J. V. L., Santos, W. da S., de Sousa, S. L. S., Barata, S. D., Custodio Junior, G., Blanco Neto, H. F. D. S., & Couto, T. J. C. Estudo Epidemiológico dos casos de malária na Região Norte na última década / Epidemiological Study of malaria cases in the Northern Region in the last decade. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021.
- 3- de Souza, B. V. Histórico dos aspectos epidemiológicos e análise de intervenções de saúde pública efetivas no controle da malária no Brasil / History of epidemiological aspects and analysis of effective public health interventions in malaria control in Brazil. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021.
- 4- Sakamoto, M. N. G., Assakawa, C., Ruffino, M. C. B., Taura, I. Y. M., Dalavale, R. J. S., França, H. H. Q., Vidoto, M. E. S., & Azevedo, S. N. da S. Prevalência, incidência e mortalidade devido Malária nos estados brasileiros entre o período de 1990-2019. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023.
- 5- Battle KE, Lucas TCD, Nguyen M, et al. Mapping the global endemicity and clinical burden of *Plasmodium vivax*, 2000-17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet* 2019.
- 6- Baird JK. Evidence and implications of mortality associated with acute *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Microbiol Rev* 2013.
- 7- Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, et al. Vivax malaria: a major cause of morbidity in early infancy. *Clin Infect Dis* 2009.
- 8- Dini S, Douglas NM, Poespoprodio JR, et al. The Sisk of morbidity and mortality following recurrent malaria in Papa, Indonesia: a retrospective cohort study. *BMC Med* 2020.
- 9- Ministério da Saúde. Manual de Terapêutica da Malária. 6a ed. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2001.
- 10- Vale N, Nogueira F, Rosário VE, Gomes P, Moreira R. Primaquine dipeptide derivatives bearing na imidazolidin-4-one moiety at the N-terminus as potential anyimalarial prodrugs. *Eur J Med Chem* 2009.
- 11- Lopez-Antuñano FJ. Is primaquine useful and safe as true exo-erythrocytic merontocidal, hypnozoitocidal and gametocidal antimalarial drug? *Salud Publica Mex* 1999.
- 12- Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revised six decades after its discovery. *Eur J Med Chem* 2009.
- 13- Santana MS, Rocha MAF, Arcanjo ARL, Sardinha JFJ, Alecrim WD, Alecrim MGC. Associação de metemoglobinemia e deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes com malária tratados com primaquina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007.
- 14- Wright R, Lewander W, Woolf A. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Annals of Emergency Medicine*, 1999.

15- Bolchoz LJC, Budinsky RA, Mcmillan DC, Jollow DJ. Primaquine-Induced Hemolytic Anemia: Formation and Hemotoxicity of the Arylhydroxylamine Metabolite 6-Methoxy-8-hydroxylaminoquinoline. *J Pharmacol Exp Ther* 2001.

16- Ferreira MES, Gomes M do SM, Vieira JLF. Methemoglobinemia in patients with *Plasmodium vivax* malaria taking oral primaquine. *Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine*. 2011 Feb.

17- Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothoracic Vasc Anesth*, 2014.

18- Marielle K.S. Lima, Toledo TF, Felipe L, Mazza RS, Souza IJ, Victor C.A. Tonhá, et al. Methemoglobinemia After The Use Of Primaquine: Case Report In An Indigenous Person With Malaria And Dengue Co-Infection. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2022 Sep.