

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n04e1584>

## Síndrome de metahemoglobinemia felina induzida por fármacos: Revisão

Antônio Carlos de Oliveira Souza Júnior<sup>1</sup> , Eloiza Laiane Silva da Silva<sup>2</sup> , Gessiane Pereira da Silva<sup>3</sup> , Déborah Mara Costa de Oliveira<sup>4\*</sup> 

<sup>1</sup>Médico Veterinário Autônomo. Belém, Pará, Brasil.

<sup>2</sup>Discente de Medicina Veterinária. Universidade Federal Rural da Amazônia, Instituto da Saúde e Produção Animal-ISPA. Belém, Pará, Brasil.

<sup>3</sup>Profª. Drª. Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Biodiversidade e Florestas-IBEF, Santarém, Pará, Brasil

<sup>4</sup>Profª. Drª. em Farmacologia Veterinária, Universidade Federal Rural da Amazônia, Instituto da Saúde e Produção Animal-ISPA, Belém, Pará, Brasil.

\*Autor para correspondência, e-mail: [dmcoliveira@ufra.edu.br](mailto:dmcoliveira@ufra.edu.br)

**Resumo.** A Síndrome de Metahemoglobinemia (SM) é um quadro clínico resultante da concentração elevada de metahemoglobina no sangue e que, se não tratada, pode levar ao óbito. A formação de metahemoglobina é um processo metabólico normal ocasionado pela oxidação da hemoglobina (Hb), isto é, transformação do ferro presente, do seu estado ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) para o estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), impedindo assim, a ligação do oxigênio à Hb e consequentemente seu transporte pelas hemácias. No entanto, o aumento excessivo de MHb ocasiona alterações respiratórias e hipóxia tecidual pela deficiência de oxigênio circulante. Os felinos são muito suscetíveis a SM, a qual decorre de alterações hereditárias ou de exposição a agentes químicos oxidantes. O objetivo desta revisão foi trazer informações atuais acerca da etiopatogenia, aspectos clínicos e de diagnóstico, além de conduta terapêutica frente à Síndrome de Metahemoglobinemia Felina (SMF) provocada por fármacos. Foi realizada uma revisão de literatura com base nos últimos 10 anos de publicações sobre o tema, mas considerando os primeiros e clássicos relatos. O paracetamol foi o principal fármaco citado na literatura como agente químico etiológico; o diagnóstico presuntivo de SMF é considerado quando o paciente veterinário apresentar cianose e baixa saturação de oxigênio, confirmada pela co-oximetria de Tpulso e na ausência de doença cardiopulmonar; a investigação inicial como o spot teste e exames complementares podem auxiliar no diagnóstico; o tratamento básico da SMF consiste remoção precoce do agente causador, o uso de antídotos, oxigenioterapia e no controle dos sinais clínicos.

**Palavras-chave:** Farmacologia veterinária, intoxicação de gato, reação adversa à medicamento

### *Drug-induced feline methemoglobinemia syndrome: Review*

**Abstract.** Methemoglobinemia Syndrome (MS) is a clinical condition resulting from a high concentration of methemoglobin in the blood that, if left untreated, can lead to death. The formation of methemoglobin is a normal metabolic process caused by the oxidation of hemoglobin (Hb), that is the transformation of the iron present in its ferrous state ( $\text{Fe}^{2+}$ ) into its ferric state ( $\text{Fe}^{3+}$ ), thus preventing the binding of oxygen to Hb and consequently its transport by red blood cells. However, excessive increase in MHb causes respiratory changes and tissue hypoxia due to a deficiency of circulating oxygen. Felines are very susceptible to SM, which results from hereditary changes or exposure to oxidizing chemical agents. The objective of this review was to provide current information on the etiopathogenesis, clinical and diagnostic aspects, and therapeutic management of Feline Methemoglobinemia Syndrome

(FMS) caused by drugs. A literature review was conducted based on the last 10 years of publications, considering the first and classic reports. Paracetamol was the main drug cited in the literature as an etiological chemical agent; the presumptive diagnosis of FMS is considered when the veterinary patient presents cyanosis and low oxygen saturation, confirmed by pulse co-oximetry and the absence of cardiopulmonary disease. Initial investigation such as the spot test and complementary exams can help the diagnosis. The basic treatment of FMS consists of early removal of the agent, the use of antidotes, oxygen therapy and clinical sign management.

**Keywords:** Veterinary pharmacology, cat poisoning, adverse reaction to medication

## Introdução

A Síndrome de Metahemoglobinemia (SM) é uma condição clínica que reúne principalmente alterações respiratórias e hemolíticas ([Silva et al., 2014](#)). Inicia-se pelo aumento excessivo de metemoglobina (MHb) no sangue (metahemoglobinemia). A MHb é a forma oxidada da hemoglobina (Hb) incapaz de transportar oxigênio (O<sub>2</sub>) aos tecidos e quando em concentrações elevadas causa deficiência de O<sub>2</sub> circulante ([Pisciolaro et al., 2022](#); [Silva et al., 2014](#)). Pequenas quantidades de Hb são normalmente oxidadas à MHb, mas a concentração sanguínea é mantida em níveis baixos por um sistema enzimático redox eficiente dentro dos eritrócitos (o NADH metahemoglobina redutase – NADH-MR) constituído de duas enzimas, a citocromo b5 e a citocromo b5-redutase (Cyb5R) ([Vasiliadou et al., 2019](#)).

Os felinos são muito susceptíveis a desenvolver SM, pois podem acumular MHb devido às alterações genéticas hereditárias no sistema NADH-MR, defeito molecular nos grupos heme da Hb com contínua autooxidação ou adquirir SM por exposição aos agentes químicos oxidantes, tais como alguns alimentos com altas concentrações de nitratos, praguicidas, detergentes clorados e medicamentos. Os medicamentos são as causas mais relatadas, incluindo os fármacos de interesse veterinário ([Dorigon et al., 2013](#); [Shino et al., 2018](#)).

A Síndrome de Metahemoglobinemia Felina (SMF) induzida por fármacos é um quadro com múltiplos diagnósticos diferenciais, que se não identificados e tratados de forma precoce e correta, pode levar a complicações graves e ao óbito. Assim, faz-se necessário conhecer os fármacos e mecanismos que podem levar a SMF de modo a prevenir a sua ocorrência, auxiliar no diagnóstico diferencial e na tomada de decisão quanto à conduta terapêutica adotada.

## Metodologia

Revisão de literatura descritiva nas principais bases de dados científicos: Scielo, PubMed, Periódicos Capes e Scopus, com ênfase no período de 2013 a 2023, em periódicos nacionais e internacionais, com os indicadores: “metemoglobina”, “metemoglobinemia”, “síndrome da metemoglobinemia”, “metemoglobinemia felina”, “intoxicação em felinos”. Artigos mais antigos com resultados inéditos e informações relevantes foram incluídos. A busca se resumiu em 3 etapas: 1) sobre a etiopatogenia e aspectos clínicos da metemoglobinemia em humanos e animais, com ênfase em felinos domésticos; 2) identificação de fármacos, de interesse humano e veterinário, com potencial para causar metemoglobinemia, devido ao hábito de tutores medicarem seus *pets* por conta própria; 3) seleção de fármacos de interesse veterinário.

## Aspectos gerais da Síndrome de Metahemoglobinemia Felina induzida por fármacos

### *Etiopatogenia*

Os felinos são mais sensíveis à ocorrência SMF, pois possuem Hb mais suscetível ao dano oxidativo, devido à fácil dissociação de um tetrâmero para um dímero e à presença de oito grupos sulfidríla reativos na molécula de Hb resultando na aceleração de autooxidação na presença de agentes oxidantes ([Cavana et al., 2018](#)). Além disso, gatos tem deficiência natural nas reações de glucuronidação catalisadas por enzimas glucuroniltransferase (UGT), que convertem compostos fenólicos e outros xenobióticos em produtos não

reativos (Court, 2013). Quando as reservas de UGT esgotam-se, ocorre a migração dos produtos para as reações de metabolização de fase I, catalisados por enzimas do sistema citocromo P<sub>450</sub>, e formando metabólitos com alto poder oxidativo, como o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), um dos principais causadores SMF adquirida (Dorigon et al., 2013).

A origem SMF pode ser adquirida ou congênita. A SFM adquirida se dá pela exposição às substâncias metemoglobinizantes e ocorre quando a formação de Mhb na presença destas substâncias excede a capacidade do eritrócito de realizar o processo de redução. Os agentes tóxico-oxidantes são capazes de oxidar moléculas de ferro presente na Hb, convertendo-as do estado ferroso (Fe<sup>2+</sup>) para o férrico (Fe<sup>3+</sup>), o que aumenta a síntese/acúmulo da forma oxidada da Hb no sangue, a Mhb, comprometendo a distribuição de O<sub>2</sub> (Silva et al., 2014) (Figura 1).

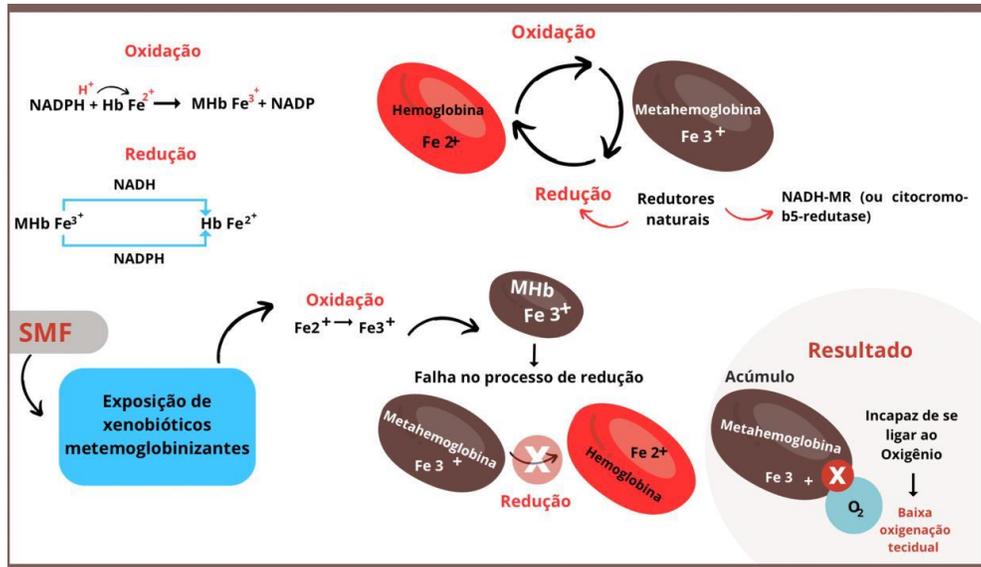


Figura1. Desenho esquemático da fisiopatologia da síndrome de metahemoglobinemia felina.

A forma congênita acomete animais com alterações genéticas na enzima NADH-MR (ou citocromo-b5-redutase) dependente de NADH, dentro dos eritrócitos, que levam à perda da capacidade de reverter a Mhb em Hb novamente (Shino et al., 2018). São escassos os estudos sobre as mutações no sistema enzimático NADH-MR na população felina, embora acredite-se que ocorra na porção CYB5R do sistema, semelhante em humanos (Fidanzio et al., 2021; Jaffey et al., 2019; Vasiliadou et al., 2019).

### Quadro clínico

As manifestações clínicas da SFM adquirida são agudas e consistem em cianose com hipotermia, dispneia ou taquipneia (Dorigon et al., 2013; Fidanzio et al., 2021). No entanto, nos pacientes que possuem metemoglobinemia genética, as manifestações são, normalmente, subagudas ou crônicas ou podem surgir mediante a um fator agravante (Vasiliadou et al., 2019).

### Diagnóstico

O diagnóstico clínico de SMF é baseado no histórico animal e sinais de cianose de mucosas aparentes e coxins, além do desconforto respiratório (Fidanzio et al., 2021). Na anamnese é importante investigar se houve exposição às substâncias metemoglobinizantes, incluído a presença de plantas tóxicas onde o animal vive, ingestão de água clorada ou de alimentos ricos em substâncias oxidantes e descartar doenças que levem a episódios de cianose (Fidanzio et al., 2021; Pisciolaro et al., 2022; Vasiliadou et al., 2019).

Além do exame clínico, pode-se realizar o “spot teste”, com a observação da coloração de uma gota de sangue, embora este seja apenas um indicador sugestivo de metahemoglobinemia sem diferenciar a causa (Fidanzio et al., 2021). Outro teste que também utiliza uma gota de sangue é o teste colorimétrico desenvolvido por Patton et al. (2016) que correlacionam a tonalidade do sangue com a concentração de metemoglobina presente classificando-o em porcentagem. O sangue torna-se mais escuro (marrom) à medida que os níveis de Mhb aumentam. Assim, o teste pode sugerir a suspeita diagnóstica de metemoglobinemia em tempo hábil para iniciar as condutas terapêuticas, quando indicar MHb acima de 20%.

Nos exames laboratoriais como hemograma deve-se investigar se há hemólise, anemia, teor de Hb, presença de corpúsculos de Heinz no esfregaço sanguíneo; na urinálise buscar hematúria ou metahemoglobinúria, dosar metahemoglobina no sangue ou, buscar lesão oxidativa nas hemácias (Fidanzio et al., 2021; Vasiliadou et al., 2019).

Na avaliação ambulatorial, pode-se observar baixa saturação de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>) ao oxímetro de pulso, sobretudo se o paciente felino está sem evidência de doença cardiopulmonar ou condição que leve a déficit de oxigenação tecidual. Entretanto, esses dados são imprecisos para o diagnóstico da SMF, sendo a co-oximetria mais adequada, pois mensura a SpO<sub>2</sub> e a saturação de metemoglobina (SpMet) (Vasiliadou et al., 2019). A co-oximetria utiliza vários comprimentos de onda de luz para detectar a absorção de metemoglobina e mensura o nível de O<sub>2</sub> presente apenas nas hemácias e não no plasma sanguíneo como no oxímetro comum (Jaffey et al., 2019). O exame ideal para o diagnóstico de SMF é hemogasometria venosa associada a co-oximetria (Fidanzio et al., 2021). A identificação do agente oxidante pode ser por cromatografia líquida a partir de amostras de sangue, um exame oneroso e pouco usual na veterinária (Bartett, 2017).

Para distinguir se a metahemoglobinemia é congênita ou adquirida, deve-se avaliar a atividade da metahemoglobina redutase por espectrofotômetro (exame da avaliação da atividade do CYB5R) (Vasiliadou et al., 2019). No entanto, esse exame é pouco acessível na medicina veterinária, e o início agudo de sinais clínicos característicos frente a confirmação de exposição a agente metahemoglobinizante somado a resolução da metemoglobinemia com antídotos torna praticamente improvável um diagnóstico de SFM congênita (Fidanzio et al., 2021).

Como diagnósticos diferenciais deve-se considerar doenças cardiorrespiratórias, ou reações adversas a medicamentos que levem a dispnéia ou cianose, sem metemoglobinemia, como o é de alguns analgésicos opioides, que geram depressão respiratória. Outro diagnóstico diferencial é a intoxicação por monóxido de carbono e cianeto, uma vez que ambos também provocam quadros de dispnéia e cianose intensa (Pisciolaro et al., 2022).

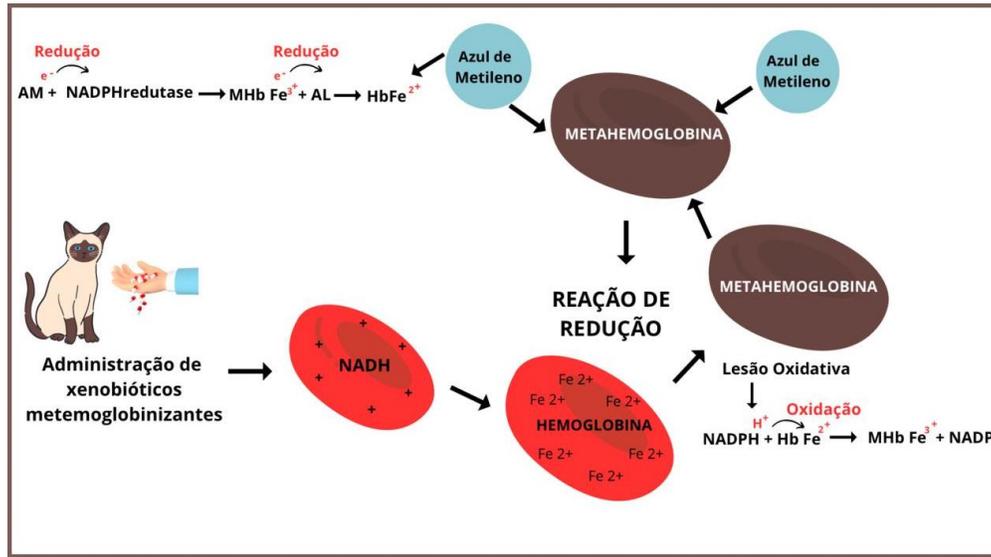
### **Tratamento**

A conduta terapêutica consiste na remoção do fármaco envolvido, promoção da regeneração da Hb, suporte imediato à vida, monitorização da metahemoglobinemia e dos parâmetros hematológicos (Vasiliadou et al., 2019). O resultado das intervenções está relacionado com o tempo decorrido entre a exposição ao agente químico causador e o início dos sinais clínicos. A seguir, são descritos os fármacos que podem ser úteis no tratamento da SMF.

#### *Aceleradores da conversão de metemoglobina em hemoglobina*

O azul de metileno (AM) a 1% pode ser usado para reverter os quadros de metemoglobinemia em animais. Apesar de ter índice terapêutico estreito em cães e gatos, demonstrou-se promissor para tratar animais com SM na posologia de 1,0 a 1,5 mg/kg IV em dose única (Fidanzio et al., 2021). O AM possui afinidade pela NADPH redutase presente nos eritrócitos e causa redução da MHb à Hb, e gera o azul de leucometileno, que reduz a MHb para Hb novamente e ameniza o quadro de cianose e dispnéia (Figura 2). No entanto, além de respeitar a dose terapêutica recomenda-se realizar hemograma e gasometria com co-

oximetria seriada a fim de evitar intoxicação pelo fármaco e seu uso deve ser em ambiente hospitalar ([Jaffey et al., 2017](#)).



**Figura 2.** Esquema do mecanismo de ação do Azul de Metileno na reversão de MHb em Hb.

O ácido ascórbico (vitamina C), também é usado para conversão de MHb em Hb, e atua na redução da MHbFe<sup>3+</sup> para HbFe<sup>2+</sup>. É utilizado em protocolos terapêuticos, principalmente em associação ao AM, na posologia de 30 mg/kg a cada 6 h, e por sua ação terapêutica lenta necessita de várias administrações ([Fidanzio et al., 2021](#)). O ácido ascórbico também pode ser utilizado concomitantemente com a N-acetilcisteína para melhores resultados na reversão da metahemoglobinemia ([Kang et al., 2018](#)).

#### Adsorventes

Os adsorventes têm a finalidade de remover um princípio tóxico do trato gastrointestinal (TGI) e sua consequente absorção. Se a via de contaminação for oral, o carvão ativado pode ser utilizado para ajudar a adsorver substância xenobióticas formadora de MHb presente no TGI.

#### Removedores de agentes químico-oxidantes

A N-acetilcisteína (NAC) é o principal agente utilizado nos casos de SMF provocada por intoxicação por paracetamol e funciona como um precursor da glutatona, colaborando para a eliminar os metabólitos tóxico-oxidantes de substâncias que geram lesões oxidativas. A NAC pode ser administrada por meio de fluidoterapia em uma solução de 5% na dose de 140 mg/kg com manutenção de 70 mg/kg a cada seis horas. A NAC também pode ser administrada via oral (xaropes) em casos subagudas de SMF ou quando o paciente faz tratamento ou procedimento que contenha um agente oxidante, visando a prevenção da SMF aguda ([Akakpo et al., 2022](#)).

A cimetidina é um fármaco que ajuda a eliminar metabólitos tóxicos gerados por biotransformação hepática ao inibir as enzimas do sistema citocromo P<sub>450</sub>, principalmente a CYP2C19. A dose sugerida é de 0,1 mg/kg a cada seis horas, durante três dias, por via endovenosa, no entanto em casos de SFM adquirida, recomenda-se a associação com outros agentes, como a NAC, S-adenosilmetionina (SAME) e ácido ascórbico ([Dorigon et al., 2013](#)). [Chimenes et al. \(2019\)](#) tiveram resultados positivos quando associaram esses agentes em um paciente felino que ingeriu acidentalmente paracetamol. O protocolo foi iniciado antes de o animal apresentar sintomatologia de SMF. O felino teve melhora completa 48 horas após o início do tratamento.

### *Antioxidantes*

A administração SAME está indicada para manter a estabilidade da função hepática e controlar a ação de agentes oxidantes ([Dorigon et al., 2013](#)), pois auxiliam a normalizar os níveis de glutatona hepática, na dose de 18 mg/kg em felinos. O uso do SAME deve ser associado aos acelerados da conversão de MHb em Hb como o ácido ascórbico ([Jaffey et al., 2017](#)).

### *Tratamento de suporte*

O tratamento de suporte para SMF é baseado nos principais sinais clínicos ([Dorigon et al., 2013](#)). Os relatos de casos de SMF usam oxigenioterapia para mitigar as crises de dispneia e cianose e melhorar a saturação de oxigênio tecidual, associado à fluidoterapia com Ringer Lactato ([Dorigon et al., 2013](#); [Fidanzio et al., 2021](#)). Para estabilizar o hematócrito em casos de graves, pode-se realizar transfusão sanguínea ([Cortazzo & Lichtman, 2014](#); [Jaffey et al., 2019](#)).

### *Prognóstico*

O prognóstico da SMF é considerado reservado, no entanto, conforme os estudos mencionados a maioria dos pacientes veterinários com diagnóstico precoce responde bem ao tratamento quando instituído rapidamente. Não foram encontrados trabalhos recentes que avaliem a casuística de letalidade SMF induzida por fármacos, contudo, observou-se que os casos de SFM adquirida apresentaram prognóstico mais desfavorável e maior letalidade em relação a SFM congênita, e principalmente por exposição a medicamentos metemoglobinizantes ([Cavana et al., 2018](#); [Jaffey et al., 2017, 2019](#); [Vasiliadou et al., 2019](#)).

### **Fármacos causadores de metemoglobinemia de interesse veterinário**

Diversos fármacos usados na rotina veterinária podem causar SM por mecanismos de ações diferentes. Dessa forma, o médico veterinário deve conhecer aspectos farmacológicos dos agentes que seus pacientes felinos estão expostos. A seguir será discutido brevemente a respeito de fármacos com potencial metahemoglobinizantes.

#### *Paracetamol (acetaminofeno)*

A ação antitérmico e analgésica do paracetamol por reduzir a síntese de prostaglandinas via inibição da enzima ciclooxigenase 3 (COX-3) ([Tasaka, 2017](#)). A intoxicação geralmente ocorre quando tutores medicam seus animais de forma acidental, por oferta bem-intencionada, porém desinformada ([Dorigon et al., 2013](#)). Uma vez no organismo este analgésico passa biotransformação hepática, pelas reações de fase 1 catalisadas pelo sistema CYP<sub>450</sub>, e geram metabólitos oxidantes, principalmente o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Esse composto na grande maioria das espécies de mamíferos é eliminado ou convertido em uma forma menos reativa por meio de reações de fase 2, mediada pelas enzimas UGT, que são essenciais para a eliminação eficiente da NAPQI por glucuronidação e em seguida neutralizada pelo sistema antioxidante da glutatona (GSH) ([Tasaka, 2017](#)). No entanto, devido a glucuronidação deficiente, os felinos têm dificuldade em inativar a NAPQI, que se acumula no organismo e satura outros sistemas de conjugação, sobretudo o sistema GSH. Desse modo, a elevada quantidade de NAPQI, induz a maior oxidação do ferro presente na Hb para a forma férrica (Fe<sup>3+</sup>), com formação de MHb, comprometendo o transporte de oxigênio para os tecidos, e leva os sinais clínicos característicos da SMF ([Court, 2013](#)).

Outro fator que também corrobora para a alta toxicidade metahemoblobinizante do paracetamol é a baixa reserva de N-acetiltransferase 2, a enzima responsável por reverter o composto p-aminofenol de volta para o paracetamol, sendo esse composto também altamente reativo que pode co-oxidar a Hb em MHb ([Court, 2013](#)). Nos pacientes felinos doses relativamente baixas do fármaco (50 mg/kg a 100 mg/kg, ou mesmo 10 mg/kg em paciente pediátrico) podem iniciar o quadro ([Allen, 2003](#)).

### *Anestésicos locais*

Alguns anestésicos locais são causadores de metemoglobinemia, sendo a prilocaína e benzocaína os que mais causam SM em humanos e animais ([Cortopassi et al., 2022](#); [Silva et al., 2014](#)). A prilocaína não é muito utilizada na rotina veterinária, contudo, existem apresentações que são associadas com outro anestésico local, a lidocaína ([Cortopassi et al., 2022](#); [Oliveira et al., 2019](#)). A ação metahemoglobinizante da prilocaína ocorre após a biotransformação hepática, gerando um metabólito tóxico, a o-toluidina, que possui capacidade de oxidar o ferro presente na Hb, e leva a formação de MHb e indução da SM ([Cortopassi et al., 2022](#); [Marcatto et al., 2010](#)).

A benzocaína isolada não é usada com frequência na medicina veterinária, no entanto, assim como a prilocaína são encontradas algumas apresentações de medicamentos no mercado nacional restritos a uso tópico, portanto com pouca possibilidade de causar SMF. Durante essa revisão não foram encontrados casos clínicos de intoxicação ou SM provocadas por essas apresentações, contudo, vale pontuar que medicações dermatológicas podem eventualmente intoxicar animais quando ingeridas por lambeduras ([Tater et al., 2019](#)). Os relatos de casos de metemoglobinemia com essa base foram induzidas por múltiplas aplicações de sprays, incluindo felinos e humanos ([Tater et al., 2019](#)). Sugere-se que o mecanismo etiopatológico que leva a formação de MHb se dá pela formação do metabólito benzocaína hidroxilamina (BenzNOH) por acetilação da benzocaína no sistema de enzimas citocromo P<sub>450</sub> ([Hartman et al., 2017](#)).

A lidocaína é o anestésico local com maior utilização na medicina veterinária ([Cortopassi et al., 2022](#)). A lidocaína também pode provocar SM, contudo, são escassos os quadros notificados de metemoglobinemia induzida por esse fármaco ([Barash et al., 2015](#)). [Guay \(2009\)](#) compilou 242 casos de metahemoglobinemia provocadas por anestésicos locais em humanos e constatou que a lidocaína foi responsável por apenas 3% dos casos. Da mesma forma, [Hartman et al. \(2017\)](#) compararam os metabólitos formadores de metemoglobina da lidocaína e da benzocaína e constaram que os BenzNOH produziam até 10 vezes mais MHb do que o metabólito da lidocaína (4-hidroxicilidina), o que pode explicar a menor incidência de SM.

### *Dapsona*

A dapsona tem indicação de uso veterinário para tratamento de infecções por protozoários e micobactérias ([O'Brien et al., 2017](#)). Em humanos, o metabólito tóxico oxidativo da dapsona é a hidroxilamina, gerada com a metabolização parcial pelo sistema CYP<sub>450</sub> nos hepatócitos, é inativada por meio das N-acetiltransferase (NAT 1 e NAT 2). Contudo, essa via metabólica é deficiente em gatos, que embora expressem a NAT1 em pequenas quantidades parecem não expressar a isoforma NAT 2, contribuindo para maior sensibilidade à SMF ([Court, 2013](#)). Portanto recomenda-se que a dapsona deve ser evitada para felinos, devido ao potencial de desencadear metemoglobinemia.

### *Fenazopiridina*

A fenazopiridina é um antisséptico das vias urinárias rotineiramente usada em humanos, mas contraindicada em felinos, por predispor a hemólise oxidativa. Apesar disso, os casos de intoxicação em gatos pela ingestão de antissépticos a base de fenazopiridina apresentam uma taxa de letalidade considerável de 22%, como descrito por ([Jardim, 2019](#)), a partir de casos de intoxicação por fenazopiridina em felinos registrados no Brasil no período de 2017 a 2018.

### *Metoclopramida*

A metoclopramida é um antiemético e pró-cinético, que atua por antagonismo por receptores dopaminérgicos da zona deflagradora do vômito e estimula o esvaziamento gástrico ([Spinosa et al., 2017](#)). Durante essa revisão não foram encontrados casos recentes de metemoglobinemia por metoclopramida em animais. Apesar da biotransformação desse fármaco ainda não ser bem compreendida em gatos, sabe-se que ele é metabolizado pelo sistema CYP<sub>450</sub>, resultando em um metabólito oxidativo 4-amino-5-cloro-N-carboximetil-2-metoxi-benzamida, portanto teria potencial de causar SMF ([Argikar et al., 2010](#); [Desta et al., 2002](#))

### Nitratos

O nitroprussiato de sódio e a nitroglicerina são potentes vasodilatadores arteriolares que embora sejam pouco usados na rotina veterinária, possuem grupos funcionais capazes de provocar SM (Tasaka, 2017). Estes fármacos liberam óxido nítrico (ON) que penetra no endotélio vascular por difusão e ativa o guanilato ciclase, que converte GMP em cGMP. Após o efeito vasodilatador, o ON retorna a circulação sanguínea e se liga a outros componentes, como as plaquetas e os eritrócitos, e uma vez no interior dos eritrócitos reage com a Hb e forma a nitrosil-hemoglobina, que por sua vez oxida o  $Fe^{2+}$  da Hb e forma MHb (Dusse et al., 2003; Tasaka, 2017; Zapol, 2019). Assim, apesar de não haver dados sobre incidência de SMF provocada por nitratos é importante informar sobre este risco, já que a espécie tem predisposição.

### Propofol

O propofol é um agente anestésico muito utilizado na veterinária, e demonstra boa segurança e eficácia, sendo usado principalmente para indução anestésica (Sahinovic et al., 2018). Estudos sinalizam que dosagens contínuas desse fármaco promovem em gatos danos oxidativos nos eritrócitos, com formação de corpúsculos de Heinz (Vasiliadou et al., 2019).

### Considerações finais

A SMF reúne complicações que variam de respiratórias à hemolíticas. Na SMF a etiopatogenia é atribuída à exposição a fármacos que geram metabólitos tóxicos-oxidantes promotores de estresse oxidativo e metahemoglobinemia. A abordagem clínica para diagnóstico, tratamento e prognóstico depende do tempo de exposição e rapidez no atendimento. De forma geral, recomenda-se a monitorização por análise seriada dos gases sanguíneos e percentual de MHb, condutas de suporte e observação do animal até a melhora do quadro e dos parâmetros laboratoriais. O principal antídoto citado é o azul de metileno, e para os casos de intoxicação por paracetamol, uso de N-acetil-cisteína, associado à terapia de suporte.

Espera-se que estas informações auxiliem os médicos veterinários no diagnóstico e conduta clínica, e incentive esses profissionais a publicarem os casos de SMF induzida por fármacos de modo a prevenir a ocorrência.

### Referências bibliográficas

- Akakpo, J. Y., Ramachandran, A., Curry, S. C., Rumack, B. H., & Jaeschke, H. (2022). Comparing N-acetylcysteine and 4-methylpyrazole as antidotes for acetaminophen overdose. In *Archives of Toxicology* (Vol. 96, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03211-z>.
- Allen, A. L. (2003). The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. *Canadian Veterinary Journal*, 44(6).
- Argikar, U. A., Gomez, J., Ung, D., Parkman, H. P., & Nagar, S. (2010). Identification of novel metoclopramide metabolites in humans: In vitro and in vivo studies. *Drug Metabolism and Disposition*, 38(8). <https://doi.org/10.1124/dmd.110.033357>.
- Barash, M., Reich, K. A., & Rademaker, D. (2015). Lidocaine-induced methemoglobinemia: A clinical reminder. In *Journal of the American Osteopathic Association* (Vol. 115, Issue 2). <https://doi.org/10.7556/jaoa.2015.020>.
- Bartett, M. G. (2017). Cromatografia biomédica. *Biomedical Chromatography*, 31, 1–10.
- Cavana, P., Irato, E., Miniscalco, B., & Gianella, P. (2018). Severe heinz body anemia and methemoglobinemia in a kitten with chronic diarrhea. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, 160(4). <https://doi.org/10.17236/sat00156>.
- Chimenes, N. D., Teixeira, F. H., Madrid, M. M., Palumbo, M. I. P., & Terra, V. J. B. (2019). Intoxicação por paracetamol em um felino. *XII Mostra Científica FAMEZ & I Mostra Regional de Ciências Agrárias*.

- Cortazzo, J. A., & Lichtman, A. D. (2014). Methemoglobinemia: A review and recommendations for management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(4). <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.02.005>.
- Cortopassi, S. R. G., Fantoni, D. T., & Bernardi, M. M. (2022). Anestésicos locais. In H. S. Spinosa, S. L. Górnica, & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia aplicada à medicina veterinária* (pp. 221–228). Koogan Guanabara.
- Court, M. H. (2013). Feline Drug Metabolism and Disposition. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(5). <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.05.002>.
- Desta, Z., Wu, G. M., Morocho, A. M., & Flockhart, D. A. (2002). The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(3). <https://doi.org/10.1124/dmd.30.3.336>.
- Dorigon, O., Carolina, A., Almeida, R. De, & Vieira, F. (2013). Intoxicação por paracetamol em gatos. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, 12(1).
- Dusse, L. M. S., Vieira, L. M., & Carvalho, M. das G. (2003). Revisão sobre óxido nítrico. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 39(4). <https://doi.org/10.1590/s1676-24442003000400012>
- Fidanzio, F., Corsini, A., Spindler, K. P., & Crosara, S. (2021). Suspected drinking water poisoning in a domestic kitten with methemoglobinemia. *Veterinary Sciences*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/vetsci8110243>.
- Guay, J. (2009). Methemoglobinemia related to local anesthetics: A summary of 242 episodes. *Anesthesia and Analgesia*, 108(3). <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c4b1>.
- Hartman, N., Zhou, H., Mao, J., Mans, D., Boyne, M., Patel, V., & Colatsky, T. (2017). Characterization of the methemoglobin forming metabolites of benzocaine and lidocaine. *Xenobiotica*, 47(5). <https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1196402>.
- Jaffey, J. A., Harmon, M. R., Villani, N. A., Creighton, E. K., Johnson, G. S., Giger, U., & Dodam, J. R. (2017). Long-term Treatment with Methylene Blue in a Dog with Hereditary Methemoglobinemia Caused by Cytochrome b5 Reductase Deficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6). <https://doi.org/10.1111/jvim.14843>.
- Jaffey, J. A., Reading, N. S., Giger, U., Abdulmalik, O., Buckley, R. M., Johnstone, S., & Lyons, L. A. (2019). Clinical, metabolic, and genetic characterization of hereditary methemoglobinemia caused by cytochrome b5 reductase deficiency in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6). <https://doi.org/10.1111/jvim.15637>.
- Jardim, M. P. de B. (2019). Intoxicação em gatos domésticos no Brasil - Caracterização dos principais agentes tóxicos e descrição do conhecimento dos tutores. *Programa de Pós-graduação Em Medicina Veterinária*, 53(9).
- Kang, C., Kim, D. H., Kim, T., Lee, S. H., Jeong, J. H., Lee, S. B., Kim, J. H., Jung, M. H., Lee, K. W., & Park, I. S. (2018). Therapeutic effect of ascorbic acid on dapsone-induced methemoglobinemia in rats. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 5(3). <https://doi.org/10.15441/ceem.17.253>.
- Marcatto, J. de O., Tavares, E. C., & Silva, Y. P. e. (2010). Anestesia tópica em recém nascidos prematuros: uma reflexão acerca da subutilização deste recurso na prática clínica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 22(1). <https://doi.org/10.1590/s0103-507x2010000100012>.
- O'Brien, C. R., Malik, R., Globan, M., Reppas, G., McCowan, C., & Fyfe, J. A. (2017). Feline leprosy due to *Mycobacterium lepraemurium*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(7).
- Oliveira, R. L., Soares, J. H., Moreira, C. M., Silva, C. P., Carrasco, L. P., & Souza, H. J. (2019). The effects of lidocaine–prilocaine cream on responses to intravenous catheter placement in cats sedated with

- dexmedetomidine and either methadone or nalbuphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(4). <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.03.005>.
- Patton, T.G; Blamer, S.L; Horak, K.E. (2016). Detecção de metemoglobinemia em animais com gota de sangue. *PLoS One*, v.11. DOI: <https://doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0167942>.
- Pisciolaro, R. F., Martinez, G., Galli, G. M., Da Silva, E. B., & Marchini, J. F. M. (2022). Metahemoglobinemia adquirida secundária a intoxicação por nitrito de sódio: relato de caso. *JBMEDE - Jornal Brasileiro de Medicina de Emergência*, 1(1). <https://doi.org/10.54143/jbmede.v1i1.4>.
- Sahinovic, M. M., Struys, M. M. R. F., & Absalom, A. R. (2018). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 57, Issue 12). <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>.
- Shino, H., Otsuka-Yamasaki, Y., Sato, T., Ooi, K., Inanami, O., Sato, R., & Yamasaki, M. (2018). Familial Congenital Methemoglobinemia in Pomeranian Dogs Caused by a Missense Variant in the NADH-Cytochrome B5 Reductase Gene. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1). <https://doi.org/10.1111/jvim.15031>.
- Silva, C. B., Santos, T. P., Gouvêa, A. V., Larentis, A. L., Moreira, J. C., & Sarcinelli, P. N. (2014). Exposição ocupacional ao difluobenzuron: Avaliação de metemoglobina após a jornada de trabalho dos guardas de endemias atuantes na região do grande Rio de Janeiro. *Cadernos Saúde Coletiva*, 22(2). <https://doi.org/10.1590/1414-462x201400020006>.
- Spinosa, H. S. S., Górnaiak, S. L., & Bernardi, M. M. (2017). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Koogan Guanabara.
- Tasaka, A. C. (2017). Anti-inflamatórios não esteroidais. In H. S. Spinosa, S. L. Górnaiak, & M. M. Bernardi (Eds.), *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Guanabara Koogan.
- Tater, K. C., Gwaltney-Brant, S., & Wismer, T. (2019). Dermatological topical products used in the US population and their toxicity to dogs and cats. *Veterinary Dermatology*, 30(6). <https://doi.org/10.1111/vde.12796>.
- Vasiliadou, E., Karakitsou, V., Kazakos, G., Oikonomidis, L. L., Tsouloufi, T. K., Kosmas, P., Abdulmalik, O. Y., Koutinas, C., Giger, U., & Mylonakis, M. E. (2019). Hereditary methemoglobinemia in a cyanotic cat presented for ovariohysterectomy. *Canadian Veterinary Journal*, 60(5).
- Zapol, W. M. (2019). Nitric Oxide Story. *Anesthesiology*, 130(3). <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002579>.

**Histórico do artigo:****Recebido:** 24 de março de 2024**Aprovado:** 30 de março de 2024**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.