

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA INTOXICAÇÃO POR
PARACETAMOL EM CÃES E GATOS REGISTRADOS PELO CENTRO DE
INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL ENTRE 2015 E 2021**

Giullia Grill Cordeiro

PORTO ALEGRE

2021/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA INTOXICAÇÃO POR
PARACETAMOL EM CÃES E GATOS REGISTRADOS PELO CENTRO DE
INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL ENTRE 2015 E 2021**

Autora: Giullia Grill Cordeiro

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Veterinária como requisito
parcial à obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Prof. Dr. Welden Panziera

PORTO ALEGRE

2021/2

CIP - Catalogação na Publicação

Cordeiro, Giullia Grill
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA INTOXICAÇÃO
POR PARACETAMOL EM CÃES E GATOS REGISTRADOS PELO
CENTRO DE INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL
ENTRE 2015 E 2021 / Giullia Grill Cordeiro. -- 2022.
32 f.
Orientador: Welden Panziera.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Toxicologia Veterinária. 2. Intoxicação em cães
e gatos. 3. Acetaminofeno. 4. CIT-RS. I. Panziera,
Welden, orient. II. Título.

Giullia Grill Cordeiro

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA INTOXICAÇÃO POR
PARACETAMOL EM CÃES E GATOS REGISTRADOS PELO CENTRO DE
INFORMAÇÃO TOXICOLÓGICA DO RIO GRANDE DO SUL ENTRE 2015 E 2021**

Aprovado em: 09 de maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Welden Panziera - UFRGS

Orientador

Prof^a. Dra. Luciana Sonne - UFRGS

Examinadora

M.V. Ms. Mônica Slaviero – PPGCV-UFRGS

Examinadora

“Um pássaro que repousa numa árvore nunca teme que o galho se quebre, porque sua confiança não está no galho, mas nas suas próprias asas. Confie em si mesmo.”

Paulo Coelho

RESUMO

A intoxicação por paracetamol em cães e gatos é comum na rotina do médico veterinário. Por se tratar de um medicamento de uso humano isento de prescrição, o fármaco é de fácil aquisição em estabelecimentos comerciais. Devido a essa facilidade, o baixo custo e a alta popularidade, o paracetamol está constantemente presente nos domicílios, sendo um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados na medicina humana. Toxicoses em pequenos animais ocorrem por exposições via oral, após a ingestão acidental quando o medicamento está mal armazenado, ou por uso indevido com a administração bem-intencionada pelo tutor, que tem o intuito de aliviar sinais de dor e desconforto do animal. Embora as intoxicações em pequenos animais sejam frequentemente observadas por médicos veterinários, acredita-se que os casos são pouco reportados na literatura. Assim, esse estudo teve como objetivo abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes com paracetamol em cães e gatos registrados pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS). Foram revisados os casos de intoxicação pelo medicamento em cães e gatos atendidos pelo plantão do CIT-RS no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021. Dados acerca da frequência dos acidentes nessas espécies, faixa etária, gênero, via de exposição, circunstância do acidente, zona de exposição, localização geográfica, tempo decorrido e sinais clínicos foram obtidos e analisados. Durante o período de estudo, foram registrados 33 casos de intoxicação por paracetamol. Desses, 20 (60,6%) foram registrados em caninos e 13 (39,4%) em felinos. A principal faixa etária afetada foi de 0 a 3 anos, que ocorreu em 71,4% dos casos (9/15 caninos; 11/13 felinos). Em relação a distribuição do gênero dos cães (19/20), 52,6% eram fêmeas e 47,4% machos. Nos felinos, 69,2% (9/13) corresponderam a machos e 30,8% (4/13) a fêmeas. A maioria dos casos ocorreram na região urbana, totalizando 96,9%, predominantemente na macrorregião de saúde Metropolitana. As intoxicações ocorreram principalmente por ingestão acidental (54,5% [18/33]), seguido por administração indevida (42,4% [14/33]). O tempo decorrido entre a intoxicação e o primeiro atendimento pelo CIT-RS (30/33) foi entre 0 e 4 horas em 50% dos casos informados. As manifestações clínicas estavam registradas em 93,9% dos protocolos (31/33) de cães e gatos. Em 38,7% (12/31) dos casos, os animais estavam assintomáticos. Quando presentes (61,3% [19/31]), os principais sinais clínicos apresentados foram: prostração (36,8%), vômito (26,3%), cianose (21,1%), sialorreia (15,8%), dor abdominal (15,8%), diarreia (15,8%), tremores (15,8%), edema facial (10,5%), ataxia (10,5%) e mucosas hipocoradas (10,5%). Um canino morreu durante o período do estudo. A partir dos dados obtidos, espera-se que o presente trabalho auxilie médicos veterinários a identificar e a proceder corretamente no

tratamento da intoxicação por paracetamol em cães e gatos. Além disso, pretende-se informar a sociedade sobre os riscos da intoxicação com o fornecimento de forma incorreta do medicamento para pequenos animais.

Palavras-chave: Toxicologia veterinária. Intoxicação em cães e gatos. Acetaminofeno. CIT-RS.

ABSTRACT

Acetaminophen intoxication in dogs and cats is common on veterinarian's routine. As it is an over-the-counter drug for human use, it is easily purchased in commercial establishments. Due to this facility, low cost and high popularity, paracetamol is constantly present in residences, being one of the most used analgesics and antipyretics in human medicine. Thus, intoxications in small animals are frequently observed by veterinarians; however, they are still underreported in the literature. Intoxication in small animals occur by oral exposure, after accidental ingestion, when the medication is poorly stored, or by misuse with well-intentioned administration by the guardian, which is intended to alleviate signs of pain and discomfort from your pet. Thus, this study aimed to address the epidemiological and clinical aspects of paracetamol intoxication in dogs and cats attended by the Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS). Cases of paracetamol intoxication attended by the CIT-RS from January 1, 2015 to December 31, 2021 were reviewed. Data on the frequency of accidents in these species, age group, gender, exposure route, accident circumstance, exposure zone, geographic location, elapsed time, and clinical signs were obtained and analyzed. During the study period, 33 cases of paracetamol intoxication were recorded. Of these, 20 (60.6%) were registered as canines and 13 (39.4%) as felines. The main age group affected was 0 to 3 years, which occurred in 71.4% of cases (9/15 canines: 11/13 felines). Regarding the gender distribution of dogs (19/20), 52.6% were females and 47.4% males. In felines, 69.2% (9/13) corresponded to males and 30.8% (4/13) to females. Most cases occurred in urban areas, totaling 96.9%, mainly in the health macro-region Metropolitana. Intoxications occurred with a predominance of individual accidents (54.5% [18/33]), followed by misuse (42.4% [14/33]). The time elapsed between intoxication and the first consultation by the CIT-RS (30/33) was between 0 and 4 hours in 50% of the reported cases. Clinical signs were recorded in 93.9% of the protocols (31/33) of dogs and cats. In 38.7% (12/31) of the cases, the animals were asymptomatic. When present (61.3% [19/31]), the main clinical signs presented were: prostration (36.8%), vomiting (26.3%), cyanosis (21.1%), drooling (15.8%), abdominal pain (15.8%), diarrhea (15.8%), tremors (15.8%), facial edema (10.5%), ataxia (10.5%) and pale mucous membranes (10, 5%). A dog died during the period of the study. From the data obtained, it is expected that the present work will help veterinarians to identify and correctly proceed in the treatment of paracetamol intoxication in dogs and cats. Furthermore, it is intended to inform society about the risks of intoxication with the incorrect supply of medicine for small animals.

Keywords: *Veterinary toxicology. Dogs and cats' intoxication. Acetaminophen. CIT-RS.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de intoxicação por paracetamol em cães e gatos atendidos pelo CIT-RS no período estudado.....	20
Figura 1 - Distribuição dos casos de intoxicação por paracetamol atendidos pelo CIT-RS por macrorregiões de saúde do Rio Grande do Sul.....	21
Gráfico 2 - Distribuição dos casos quanto à circunstância do acidente dos casos de intoxicação por paracetamol atendidos pelo CIT-RS.....	22
Gráfico 3 - Distribuição etária dos cães e gatos intoxicados por paracetamol atendidos pelo CIT-RS.....	23
Gráfico 4 - Distribuição de casos entre o tempo decorrido da intoxicação por paracetamol e o primeiro atendimento dos cães e gatos pelo CIT-RS.....	24
Gráfico 5 - Distribuição dos sinais clínicos em cães e gatos intoxicados por paracetamol atendidos pelo CIT-RS.....	25
Gráfico 6 – Sinais clínicos observados nos cães e gatos intoxicados por paracetamol em relação ao primeiro atendimento registrado pelo CIT-RS.....	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Toxicocinética e mecanismo de ação	13
2.2	Sinais clínicos	15
2.3	Diagnóstico	16
2.4	Tratamento	17
3	MATERIAIS E MÉTODOS	19
4	RESULTADOS	20
5	DISCUSSÃO	27
6	CONCLUSÕES	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento sintético de uso humano não-opiáceo derivado do p-aminofenol, que possui ação antipirética e analgésica. Considera-se que o fármaco não possui propriedades anti-inflamatórias e anticoagulantes expressivas (BISCHOFF; MUKAI, 2012; HODGMAN; GARRARD, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). O paracetamol está disponível para o uso em humanos sob diversas formulações, como comprimidos, xaropes e gotas, além de estar frequentemente associado a outros fármacos. Por se tratar de um medicamento isento de prescrição, o paracetamol é de fácil aquisição em estabelecimentos comerciais. Devido a essa facilidade, o baixo custo e a alta popularidade, ele está constantemente presente nos domicílios, sendo um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados na medicina humana. Assim, as intoxicações em animais (ARONSON; DROBATZ, 1996; ALLEN, 2003; DORIGON *et al.*, 2013) e em humanos (HODGMAN; GARRARD, 2012) são frequentemente documentadas. As exposições normalmente ocorrem por via oral, após a ingestão acidental, em especial pelos caninos, ou após a administração bem-intencionada do tutor, que tem o intuito de aliviar sinais de dor e desconforto do animal (THOMER; KING, 2019).

A intoxicação por paracetamol pode ser considerada emergência na clínica de pequenos animais, inclusive com a possibilidade de acidentes fatais. Os atendimentos devem ser imediatos e demandam conhecimento técnico para aliar o rápido diagnóstico com a conduta adequada. Devido à importância do tema e a frequência de intoxicações ocorridas por paracetamol em pequenos animais, esse estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o assunto e abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos dessas intoxicações em cães e gatos registrados pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) entre os anos de 2015 e 2021. O CIT-RS foi criado para fornecer assistência e orientação frente a ocorrência de acidentes tóxicos no Rio Grande do Sul com caráter de emergência (possui plantão 24 horas por dia através do número 08007213000). Concede informações à comunidade em relação a prevenção, primeiros socorros e medidas ou manobras que possam minimizar o efeito da exposição ao agente tóxico até o atendimento por um profissional de saúde.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Toxicocinética e mecanismo de ação

O paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), também conhecido como acetaminofeno, é um medicamento sintético de uso humano, que possui ação antipirética e analgésica. Sugere-se que o seu efeito analgésico é exercido através da inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX), que é importante para a produção de prostaglandinas (THOMER; KING, 2019). Após a ingestão, o paracetamol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal de animais e humanos (BISCHOFF; MUKAI, 2012; HODGMAN; GARRARD, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020) e o pico de concentração plasmática em felinos ocorre quatro horas após a exposição oral. O fármaco circulante liga-se minimamente às proteínas plasmáticas e é amplamente distribuído (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020), e pode atravessar a barreira hematoencefálica (THOMER; KING, 2019).

O paracetamol é biotransformado principalmente no fígado em metabólitos menos tóxicos. As principais vias de biotransformação incluem: 1) conjugação com o ácido glicurônico, que corresponde entre 50 a 60% da rota de metabolização; 2) sulfatação, 10 a 20% do metabolismo do fármaco; 3) oxidação por meio das enzimas do citocromo P-450. Após os processos de biotransformação, ocorre excreção renal e a taxa de eliminação varia de acordo com a dose e a espécie animal. Uma pequena parcela do paracetamol é metabolizada via citocromo P-450, no qual ocorre a formação de metabólitos altamente reativos denominados N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) e para-aminofenol (PAP), que normalmente são inativados pela conjugação com a glutatona (antioxidante). Dentre eles, o NAPQI é considerado o mais importante. Em cães, a principal via é a de glicuronidação, já nos gatos, é a via de sulfatação (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020)

A intoxicação ocorre quando as vias de glicuronidação e sulfatação tornam-se saturadas e os níveis de glutatona celular ficam abaixo de 70% dos valores normais. O principal órgão acometido pela toxicidade do paracetamol na maioria das espécies é o fígado, e os efeitos tóxicos são decorrentes, principalmente, da formação do metabólito NAPQI. Esse composto em excesso liga-se a membranas celulares e proteínas, como as proteínas mitocondriais hepáticas, causando danos e morte de hepatócitos (ALLEN, 2003; BISCHOFF; MUKAI, 2012; HODGMAN; GARRARD, 2012; THOMER; KING, 2019; SALLES-GOMES; GARCIA;

SPINOSA, 2020). Além desses efeitos hepatotóxicos, podem ocorrer alterações hematotóxicas em cães e gatos, que são induzidas, principalmente, pelo metabólito reativo para-aminofenol. Nesses casos, há danos oxidativos com a formação de meta-hemoglobina devido a redução da glutathione nas hemácias. Os felinos são mais propensos a desenvolverem alterações hematotóxicas em comparação com as demais espécies. Animais jovens apresentam imaturidade do sistema de oxidação e maior rapidez na síntese de glutathione em relação aos animais mais velhos e, dessa forma, os filhotes são menos suscetíveis à toxicose pelo medicamento (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

Diferenças na sensibilidade ao paracetamol são relatadas entre as espécies e a intoxicação é frequentemente documentada em felinos, sendo o uso do medicamento contraindicado nessa espécie. Sinais clínicos da intoxicação por paracetamol, incluindo a morte, foram relatados em gatos que receberam dose de 10 mg/kg (ARONSON; DROBATZ, 1996). No entanto, a maioria das intoxicações está associada a doses iguais ou maiores a 50 mg/kg (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). Em cães a toxicose geralmente é descrita com doses iguais ou superiores a 100 mg/kg (BISCHOFF; MUKAI, 2012).

Por várias razões os felinos são mais sensíveis à intoxicação por paracetamol. Entre elas destacam-se: 1) deficiência na enzima glicuronil transferase, que é responsável pela conjugação do paracetamol com o ácido glicurônico (principal rota de biotransformação do fármaco); 2) via de sulfatação limitada; 3) deficiência em glutathione; 4) atividade reduzida da enzima meta-hemoglobina redutase (meta-hemoglobinemia é mais intensa nos felinos); 5) presença de mais grupos sulfidrilas na hemoglobina (ALLEN, 2003; BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

Os eritrócitos são as células mais suscetíveis aos efeitos dos metabólitos reativos do paracetamol em gatos, e as lesões oxidativas são observadas no ferro do grupo heme e nos grupos sulfidrilas das cadeias de globulina. Ocorre oxidação do íon ferro ferroso (Fe^{2+}) em ferro férrico (Fe^{3+}), no qual há conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina, que consequentemente, não consegue carrear oxigênio. Uma vez que os gatos também têm atividade reduzida de meta-hemoglobina redutase nos eritrócitos, a meta-hemoglobinemia é uma característica mais precoce e proeminente da toxicidade do paracetamol nesta espécie em relação às demais. Além disso, a hemoglobina felina contém oito grupos sulfidrilas reativos, enquanto que as outras espécies de animais apresentam quatro grupos e os humanos dois grupos. A oxidação da hemoglobina leva à sua desnaturação e precipitação na superfície dos eritrócitos, onde aparecem como pequenos grânulos denominados de corpúsculos de Heinz. A

formação desses corpúsculos resulta no aumento da fragilidade de eritrócitos e anemia hemolítica (ALLEN, 2003; BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

2.2 Sinais clínicos

Os sinais clínicos da intoxicação por paracetamol em felinos e caninos estão atribuídos, principalmente, aos efeitos hematotóxicos e hepatotóxicos do fármaco. A toxicose possui evolução clínica aguda e os sinais podem ser observados entre 2 a 48 horas após a exposição. Os felinos, por serem mais sensíveis em relação aos cães, possuem evolução clínica mais precoce (RICHARDSON, 2000; BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). As principais manifestações clínicas constatadas em cães e gatos incluem: anorexia, depressão, êmese, sialorreia, diarreia, taquipneia, dispneia, hipotermia e urina com a coloração marrom-escura. As mucosas podem apresentar-se pálidas, ictéricas, cianóticas ou amarronzadas (SAVIDES *et al.*, 1984; ARONSON; DROBATZ, 1996; RICHARDSON, 2000; ALLEN, 2003; DORIGON *et al.*, 2013; BISCHOFF; MUKAI, 2012; SANTOS *et al.*, 2016; THOMER; KING, 2019; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). É descrito que alguns felinos e caninos apresentam edema no tecido subcutâneo da face e dos membros (ALLEN, 2003; BISCHOFF; MUKAI, 2012). Sugere-se que essa manifestação esteja relacionada com a anóxia e o aumento da permeabilidade capilar secundária à meta-hemoglobinemia (THOMER; KING, 2019).

O sangue dos animais suspeitos da intoxicação com paracetamol torna-se marrom quando exposto ao ar, sendo um indicador da intensidade da meta-hemoglobina, a qual é comumente observada em gatos (SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). Sinais de insuficiência hepática (necrose hepática centrolobular) normalmente são observados em animais que foram expostos a altas doses de paracetamol (RICHARDSON, 2000; BISCHOFF; MUKAI, 2012). É importante destacar que os sinais clínicos e a intensidade, estão diretamente relacionados com a dose ingerida, estado de nutrição do animal, diferenças interespecies nas concentrações de glutathione e limitações interespecies na capacidade e saturação das vias de glicuronidação e/ou sulfatação (BATES; RAWSON-HARRIS; EDWARDS, 2015). A morte dos animais pode estar associada aos efeitos hematotóxicos (hemólise, meta-hemoglobinemia e hipóxia), que ocorrem principalmente nos gatos, ou aos efeitos hepatotóxicos (insuficiência hepática aguda), que são observados mais comumente nos cães.

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação por paracetamol é realizado, principalmente, através da associação dos dados epidemiológicos (histórico de exposição do animal ao medicamento), sinais clínicos e achados laboratoriais. As principais alterações laboratoriais incluem: hiperbilirrubinemia, anemia regenerativa, meta-hemoglobinemia, presença de corpúsculos de Heinz nos eritrócitos (observado normalmente três dias após a intoxicação), aumento sérico de enzimas hepáticas, como a alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e aspartato aminotransferase (AST), e hemoglobínúria e bilirrubinúria na urinálise (RICHARDSON, 2000; MACNAUGHTON, 2003; DORIGON *et al.*, 2013; BISCHOFF; MUKAI, 2012; THOMER; KING, 2019; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). Nos casos em que há dano hepático grave, além das alterações séricas enzimáticas, pode ser constatado aumento do tempo de protrombina, aumento da tromboplastina parcial e hipoalbuminemia (SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). Há descrições de que doses elevadas de paracetamol também podem causar nefrotoxicidade e, com isso, há aumento nos níveis da ureia e creatinina, e diminuição na taxa de filtração glomerular. Anormalidades em gatos incluem, também, o aumento da lactato desidrogenase (LDH) e hipocolesterolemia (THOMER; KING, 2019). Os exames laboratoriais devem ser utilizados para auxiliar no diagnóstico e no monitoramento dos pacientes após o início do tratamento.

Na necropsia, os animais intoxicados podem apresentar lesões hepáticas agudas, caracterizadas por acentuação do padrão lobular. Histologicamente, essas alterações correspondem a degeneração e necrose de hepatócitos, associadas à hemorragia e, por vezes, colestase. Outras alterações observadas macroscopicamente incluem icterícia, hemorragia no trato digestivo, urina com a coloração escura e edema no tecido subcutâneo da cabeça, região cervical e membros pélvicos e torácicos (BISCHOFF; MUKAI, 2012; THOMER; KING, 2019; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). A detecção do paracetamol pode ser realizada na urina ou no plasma de animais e humanos (RICHARDSON, 2000; ALLEN, 2003; HODGMAN; GARRARD, 2012; THOMER; KING, 2019), e esses exames geralmente estão disponíveis em laboratórios de humanos, devido à maior frequência da toxicidade (ALLEN, 2003).

No diagnóstico diferencial da intoxicação por paracetamol em cães e gatos, deve-se incluir outros fármacos que causam meta-hemoglobinemia (como naftaleno), intoxicação por anti-inflamatórios não esteroidais, intoxicação por nitrito, intoxicação por ferro, intoxicação por micotoxinas, principalmente intoxicação aguda por aflatoxinas, intoxicação aguda por cobre,

intoxicação por espécies de *Cycas*, intoxicação por *Amanita* spp. (RICHARDSON, 2000; DORIGON *et al.*, 2013) e intoxicação por cebola e alho (*Allium* spp.) (FIGHERA *et al.*, 2002).

2.4 Tratamento

O tratamento da intoxicação por paracetamol em cães e gatos inclui medidas gerais e específicas. O prognóstico é influenciado, principalmente, pela dose ingerida, espécie animal e o tempo decorrido entre a exposição e o tratamento (BISCHOFF; MUKAI, 2012). Ações de suporte são importantes, devendo-se garantir a hidratação, correção eletrolítica e ácido-básica, oxigenação e a nutrição. Recomenda-se a descontaminação o mais precoce possível após a exposição. O uso de eméticos deve ser avaliado de acordo com o estado geral do paciente e pode ser feito caso o animal esteja consciente, com suas vias aéreas livres e permeáveis. Logo após, é indicado o uso de carvão ativado na dose de 1-3 g/kg (RICHARDSON, 2000) o mais breve possível (até duas horas após a ingestão), para impedir a adsorção do fármaco. É importante ressaltar que a indução de vômito, apesar de ser utilizada rotineiramente nos atendimentos, não tem evidências de que melhore o resultado clínico de animais intoxicados (BATES; RAWSON-HARRIS; EDWARDS, 2015). Caso a indução de vômito for contraindicada, a lavagem gástrica pode ser uma alternativa segura para a desintoxicação se o animal estiver com a via aérea protegida (THOMER; KING, 2019). Catárticos podem ser utilizados em combinação com o carvão ativado, entretanto, é importante avaliar se o animal está desidratado ou com diarreia antes do uso (RICHARDSON, 2000). Em alguns casos, pode ser necessária a utilização de transfusão sanguínea para o tratamento da anemia e/ou para aumentar a capacidade de transporte de oxigênio (RICHARDSON, 2000; BISCHOFF; MUKAI, 2012; THOMER; KING, 2019; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

A conduta terapêutica específica consiste na administração de N-acetilcisteína (NAC), que é considerada o antídoto padrão para a intoxicação por paracetamol em animais e humanos. A NAC se liga diretamente aos metabólitos tóxicos do paracetamol para torná-los inativos e serve como precursor da glutathione (NAC é hidrolisada a L-cisteína que é necessária para a síntese de glutathione). N-acetilcisteína funciona como uma fonte de grupos sulfidrilas que serão utilizados nas reações de biotransformação da fase II. Assim, a NAC pode reduzir a extensão da lesão hepática ou da meta-hemoglobinemia, por fornecer um substrato alternativo para a conjugação com os metabólitos reativos do paracetamol e manter ou restaurar os níveis de glutathione (RICHARDSON, 2000; BISCHOFF; MUKAI, 2012; THOMER; KING, 2019; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). A dose terapêutica inicial de NAC é de 140

mg/kg por via intravenosa (0,7 mL/kg da apresentação em solução injetável a 20%) ou por via oral, na dose de 70 mg/kg a cada 6h por um período de 48h. Esse tratamento é mais eficaz em até 8h após a exposição. Contudo, o tratamento em até 24h pode reduzir o óbito por disfunção hepática (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

Outros medicamentos que podem ser utilizados na terapia da intoxicação por paracetamol incluem S-Adenosyl-L-methionine (SAME) e o sulfato de sódio. Estes servem como fonte de sulfatos, que se ligam aos metabólitos ativos do fármaco e auxiliam a regenerar os estoques de glutathione (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). Para gatos a dose recomendada de SAME é de 180 mg/kg por via oral a cada 12h por 3 dias e 90 mg/kg por via oral a cada 12h por 14 dias. Para cães a dose é de 40 mg/kg por via oral na primeira dose e 20 mg/kg diariamente por um período de 7 a 9 dias. O sulfato de sódio é recomendado na dose de 50 mg/kg via intravenosa a cada 4 horas por até seis aplicações (SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020). Além do SAME e o sulfato de sódio, antioxidantes, como o ácido ascórbico e o azul de metileno, podem ser utilizados para reduzir a meta-hemoglobinemia. O ácido ascórbico é recomendado na dose de 30 mg/kg via oral a cada 6 horas, por seis a sete aplicações. Deve-se ter cuidado com a utilização de azul de metileno em gatos devido a indução de anemia hemolítica (BISCHOFF; MUKAI, 2012; SALLES-GOMES; GARCIA; SPINOSA, 2020).

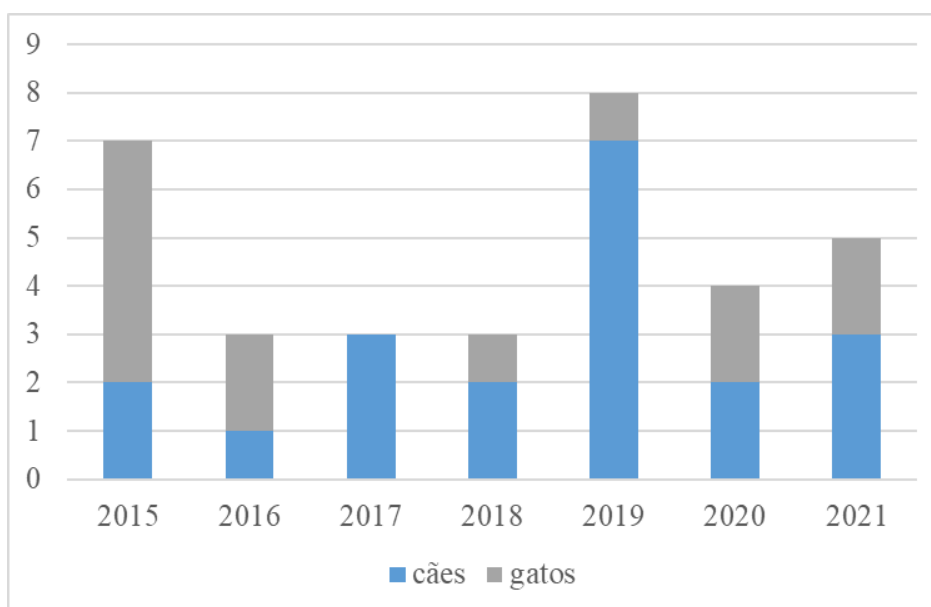
3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram revisados os protocolos com registros de intoxicação por paracetamol em cães e gatos, realizados pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) entre o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2021. O CIT-RS registra casos de intoxicações envolvendo humanos e animais por diversos agentes, sendo os atendimentos realizados exclusivamente através de telefone, com o recebimento de imagens por meio eletrônico para o auxílio na identificação. Após o atendimento, um número de protocolo para cada caso é gerado. Foram incluídos neste estudo apenas os casos em que foi possível confirmar a intoxicação por paracetamol através do histórico durante o atendimento. A coleta dos dados foi realizada pelo sistema PROCERGS-CIT^{online} por meio do *software IBM Cognos Analytics*®2020. Foram obtidos dados relacionados à frequência dos acidentes, à epidemiologia e à clínica de cada caso. Os aspectos epidemiológicos incluíram espécie, gênero, faixa etária, zona de exposição (rural ou urbana), localização geográfica (divididas em macrorregiões de saúde do Rio Grande do Sul), via de exposição, circunstância do acidente e o tempo decorrido entre o acidente e o atendimento no CIT-RS. A circunstância do acidente foi classificada em: acidente individual, quando o animal ingeriu a medicação que estava ao seu alcance; uso indevido, quando o tutor administrou o medicamento ao animal sem recomendação de um médico veterinário; e outra quando os acidentes não se encaixavam nas circunstâncias anteriores. Os aspectos clínicos incluíram os tipos de manifestações e a gravidade dos acidentes, e foram baseados no histórico relatado pelos clínicos que constavam nos laudos de atendimentos.

4 RESULTADOS

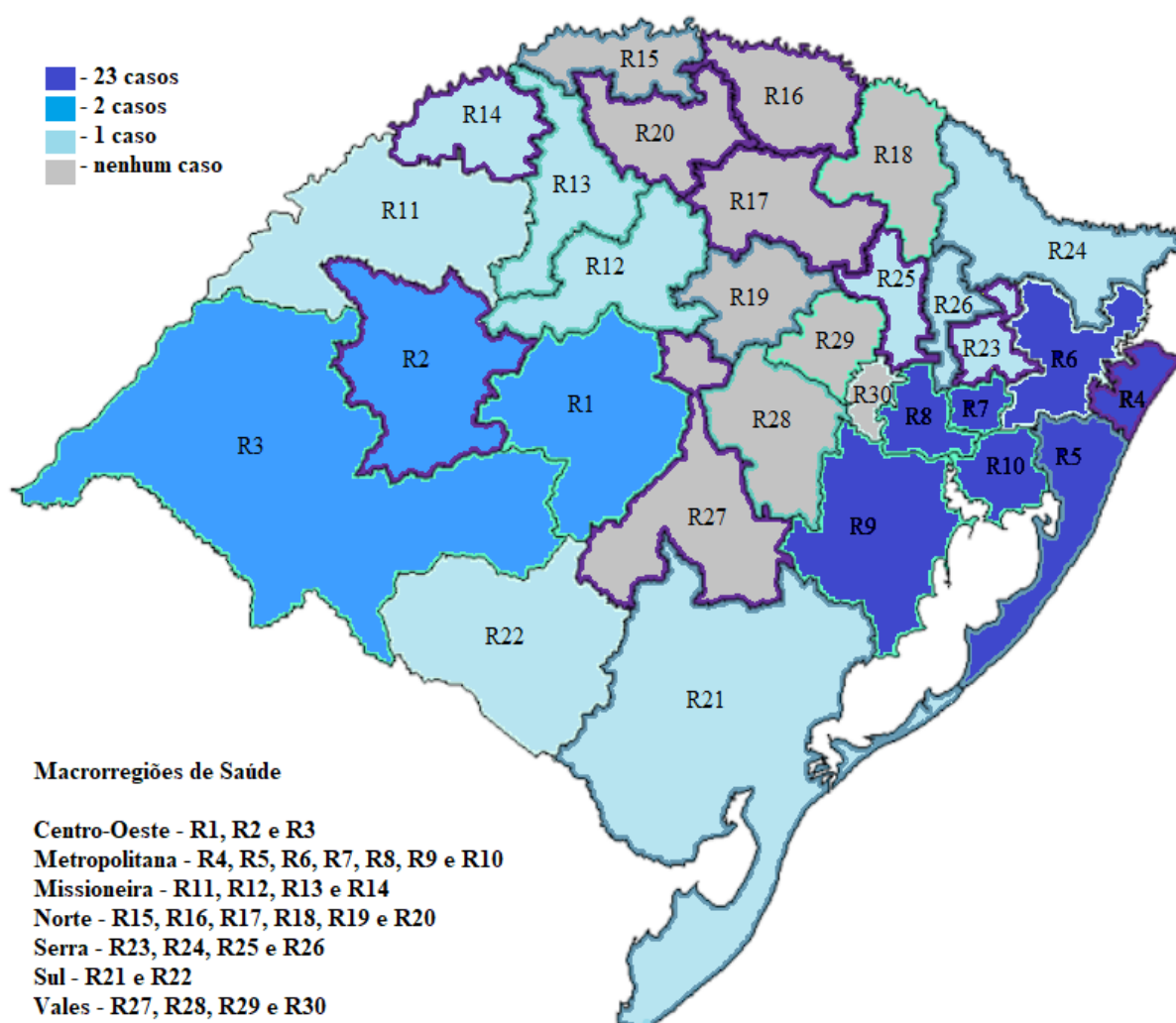
No período de janeiro de 2015 a dezembro de 2021, foram registrados pelo plantão do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, 33 casos de intoxicação por paracetamol em cães e gatos. Desses, 20 (60,6%) foram registrados em caninos e 13 (39,4%) em felinos. O gráfico 1 demonstra o número de acidentes em cães e gatos durante cada ano do período do estudo. Dos 33 casos, 28 ocorreram em cidades do Rio Grande do Sul (figura 1). O maior número de registros foi constatado da macrorregião de saúde Metropolitana (Porto Alegre, Canoas, Novo Hamburgo, Eldorado do Sul, Xangri-lá, Mostardas e Igrejinha) com 23 casos; seguido do Centro-Oeste (Santa Maria e Santana do Livramento) com dois casos; Sul (Rio Grande) com um caso; Serra (Nova Prata) com um caso; e macrorregião Missioneira (Ijuí) com um caso. Foram atendidos ainda, dois casos em São Paulo (Atibaia e Santa Bárbara D'Oeste), um no Rio de Janeiro (Duque de Caxias), um em Minas Gerais (Belo Horizonte) e um na Bahia (Jacobina). Dos casos com informações referentes à zona de exposição (32/33), a grande maioria dos acidentes foi observada na zona urbana (31/32 [96,9%]), com apenas um caso em região rural (1/32 [3,1%]).

Gráfico 1 - Distribuição dos casos de intoxicação por paracetamol em cães e gatos atendidos pelo CIT-RS no período estudado.



Fonte: da autora (2022).

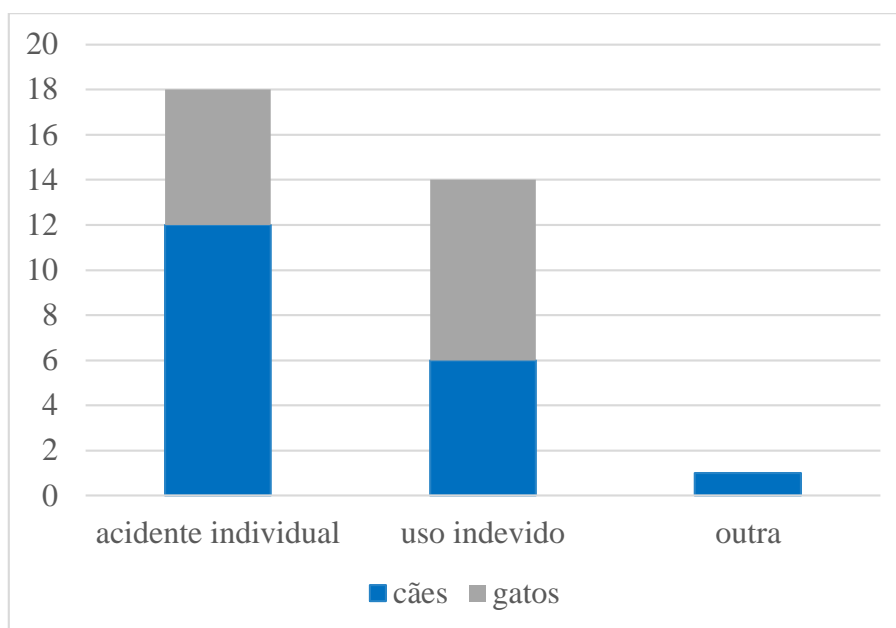
Figura 1 - Distribuição dos casos de intoxicação por paracetamol atendidos pelo CIT-RS por macrorregiões de saúde do Rio Grande do Sul.



Fonte: da autora (adaptado de regiões de saúde do Relatório Anual de Atendimento de Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul, 2019, p. 14).

Em todos os casos (33/33) foi informada a via de exposição, e o contato dos cães e gatos com o paracetamol foi através da via oral na totalidade dos registros. A circunstância dos acidentes foi informada nos 33 protocolos, dos quais observaram-se acidentes individuais, com 18 casos (54,5% [12 cães e 6 gatos]), seguido por uso indevido, com 14 casos (42,4% [8 gatos e 6 cães]). Um caso (3,1%) foi classificado como Outra, no qual o tutor administrou o paracetamol para um canino por engano (gráfico 2).

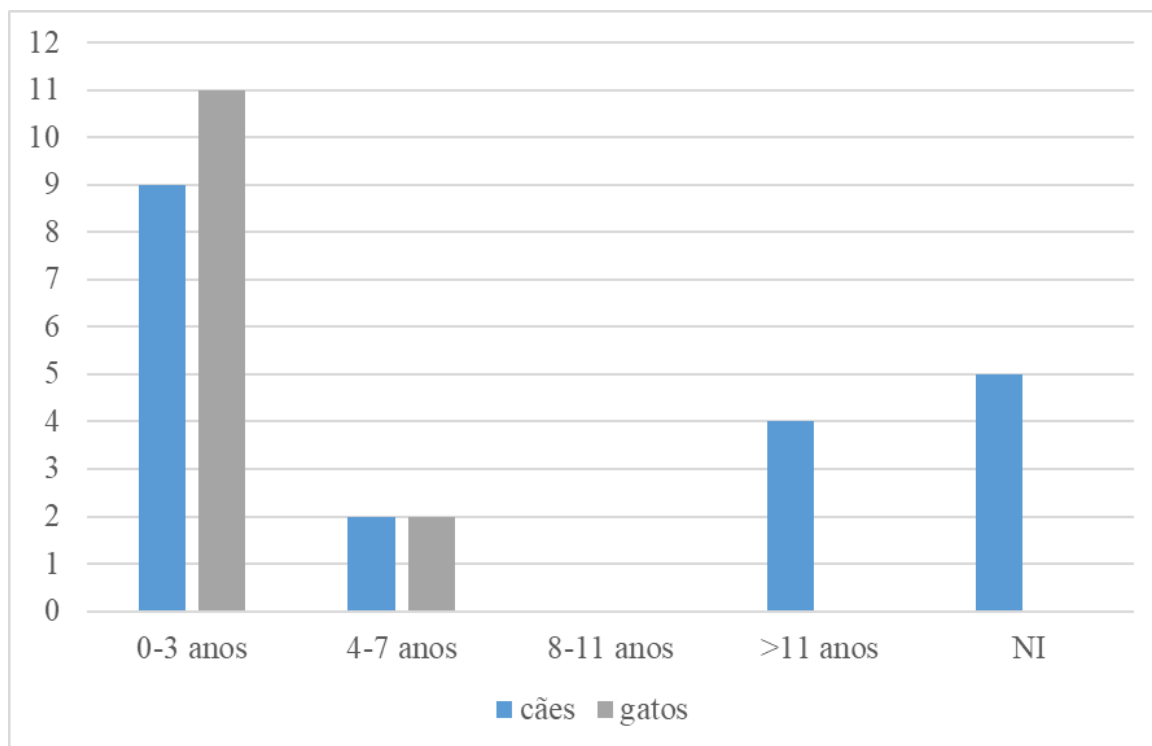
Gráfico 2 - Distribuição dos casos quanto à circunstância do acidente dos casos de intoxicação por paracetamol atendidos pelo CIT-RS.



Fonte: da autora (2022).

Os cães corresponderam a maioria dos acidentes com paracetamol nesse estudo e totalizaram 20 casos (20/33 [60,6%]). Dos protocolos dos caninos que incluíram a informação sexo (19/20), 10 corresponderam a fêmeas e 9 a machos. As idades variaram de inferior a um ano até maior do que 11 anos e foram informadas em 15 (15/20) casos. Destes, nove tinham idade entre 0 a 3 anos, dois entre 4 e 7 anos e quatro eram maiores que 11 anos. Os gatos totalizaram 13 registros (13/33 [39,4%]), sendo 9 machos e 4 fêmeas. As idades foram informadas em todos os casos (13/13), no qual 11 felinos tinham entre 0 e 3 anos, e dois apresentaram idade entre 4 e 7 anos. As distribuições das idades dos caninos e felinos acometidos pela intoxicação por paracetamol podem ser contempladas no gráfico 3.

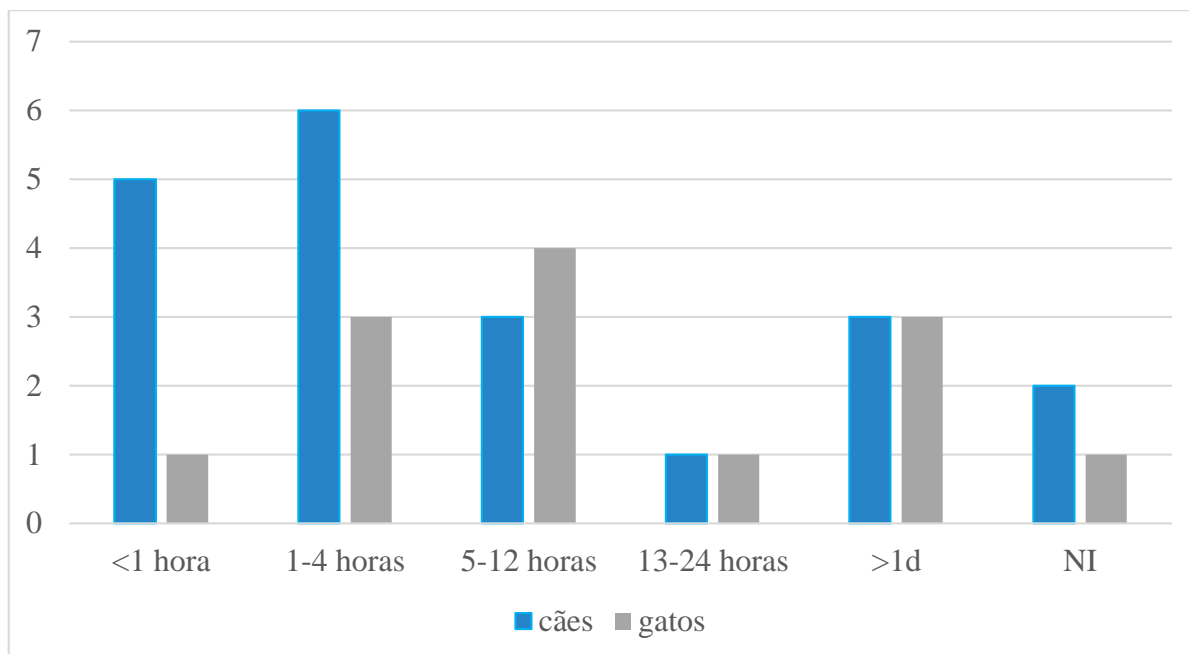
Gráfico 3 - Distribuição etária dos cães e gatos intoxicados por paracetamol atendidos pelo CIT-RS.



Fonte: da autora (2022). *NI (não informado).

O tempo decorrido entre a ingestão e o primeiro atendimento dos cães e gatos pelo CIT-RS foi informado em 30 casos (30/33 [90,9%]). Destes, seis animais receberam atendimento em até 1 hora após a exposição; nove foram atendidos entre 1 a 4 horas; sete entre 5 a 12 horas; dois entre 13 a 24 horas; e seis foram atendidos com mais de 1 dia após a ingestão (gráfico 4).

Gráfico 4 - Distribuição de casos entre o tempo decorrido da intoxicação por paracetamol e o primeiro atendimento dos cães e gatos pelo CIT-RS.



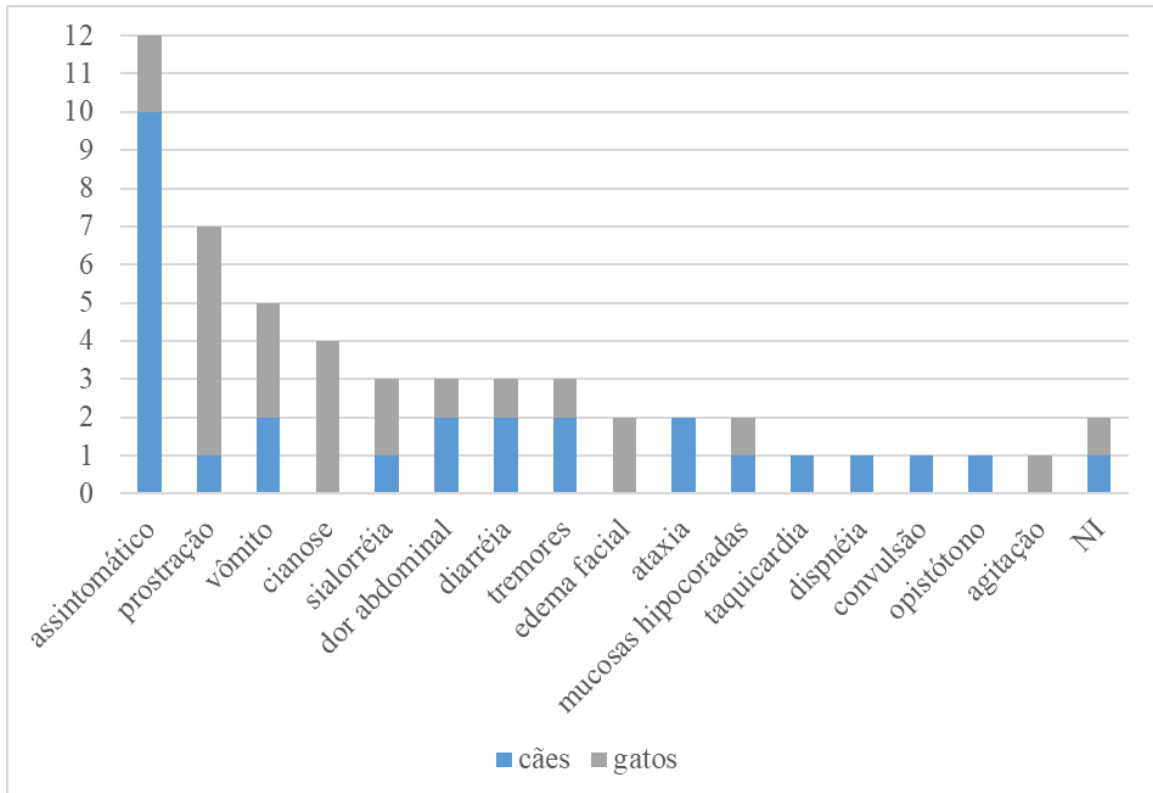
Fonte: da autora (2022). *NI (não informado).

As manifestações clínicas da intoxicação por paracetamol nos cães e gatos desse estudo estavam registradas em 93,9% dos protocolos (31/33). Em 38,7% (12/31) dos casos, os animais estavam assintomáticos e a maioria desses registros estava relacionada com o atendimento precoce após o contato com o fármaco. Nos 19 casos em que foi informado os sinais clínicos, os animais apresentaram: prostração (7/19), vômito (5/19), cianose (4/19), sialorreia (3/19), dor abdominal (3/19), diarreia (3/19), tremores (3/19), edema facial (2/19), mucosas hipocoradas (2/19), ataxia (2/19), taquicardia (1/19), dispneia (1/19), convulsão (1/19), opistótono (1/19) e agitação (1/19) (gráfico 5). O CIT-RS normalmente possui a informação somente no momento do primeiro contato do solicitante com o plantonista. No presente estudo, informações referentes a evolução do quadro clínico foi informada em apenas seis casos (18,1% [6/33]), no qual houve o registro de melhora clínica de quatro animais, um animal que apresentou alteração nos exames laboratoriais e um óbito. A morte ocorreu em um canino, fêmea, 15 anos, com 1,6 kg, que ingeriu a medicação por acidente (não foi possível estabelecer a dose ingerida). O animal foi levado para atendimento veterinário 14 horas depois da ingestão do paracetamol. O paciente apresentou convulsões, dispneia e vômito, e a morte foi registrada dois dias após o primeiro atendimento feito pelo CIT.

Informações de exames laboratoriais foram obtidas de um felino, fêmea, com dois anos, 4 kg, que ingeriu 1500mg de acetaminofeno. Este apresentou aumento nos níveis séricos de

lactato desidrogenase (3,3 mmol/L - valor de referência de 0,5 a 2,0mmol/L [FRANCO *et al.*, 2016]). O hematócrito estava dentro dos valores de referência para a espécie.

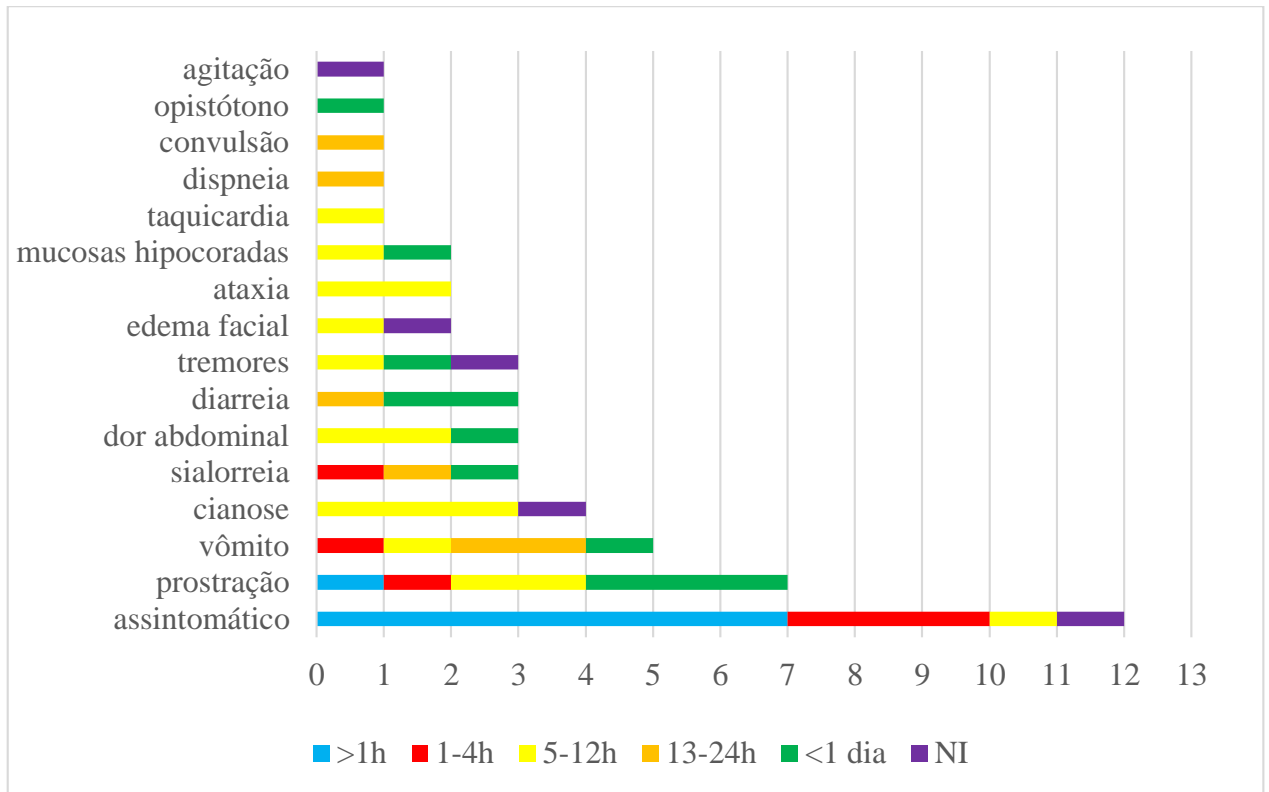
Gráfico 5 - Distribuição dos sinais clínicos em cães e gatos intoxicados por paracetamol atendidos pelo CIT-RS.



Fonte: da autora (2022). *NI (não informado).

O gráfico a seguir (gráfico 6) demonstra os sinais clínicos observados dos cães e gatos intoxicados por paracetamol em relação ao primeiro atendimento registrado pelo CIT-RS dividido em horas.

Gráfico 6 – Sinais clínicos observados nos cães e gatos intoxicados por paracetamol em relação ao primeiro atendimento registrado pelo CIT-RS.



Fonte: da autora (2022). *NI (não informado).

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico da intoxicação por paracetamol nos cães e gatos deste estudo baseou-se nos achados epidemiológicos e clínicos. Embora não tenha sido realizada a análise toxicológica para a detecção do medicamento, o histórico de consumo e as manifestações clínicas são determinantes para o suporte do diagnóstico. A identificação do paracetamol pode ser realizada na urina ou no plasma de animais e humanos (RICHARDSON, 2000; ALLEN, 2003; HODGMAN; GARRARD, 2012; THOMER; KING, 2019), e esses exames geralmente são disponibilizados em laboratórios clínicos de humanos (ALLEN, 2003).

O paracetamol é um medicamento isento de prescrição, sendo facilmente adquirido em estabelecimentos comerciais. Devido a essa facilidade, o baixo custo e a alta popularidade, ele está constantemente presente nos domicílios, sendo um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados na medicina humana. Assim, as intoxicações em pequenos animais (ARONSON; DROBATZ, 1996; ALLEN, 2003; DORIGON *et al.*, 2013) e humanos (HODGMAN; GARRARD, 2012) são frequentemente documentadas. Em cães e gatos, a exposição é observada, principalmente, no ambiente doméstico e na zona urbana, conforme foi constatado nesse estudo, e isso deve-se ao fato de que a maioria dos cães e gatos vivem domiciliados. Na região urbana há maior facilidade de aquisição, maior acesso a informações e à possibilidade de busca por atendimento de forma mais rápida pelos tutores. Além disso, a população residente da zona rural possivelmente desconhece o atendimento oferecido pelo CIT-RS.

Cães e gatos com até três anos de idade foi a faixa etária mais acometida pelos acidentes e não houve diferença expressiva entre fêmeas e machos. Além disso, a via oral foi a rota totalitária de exposição no presente trabalho. Dados semelhantes são constatados na literatura (ALLEN, 2003; SANTOS *et al.*, 2016) e podem ser atribuídos à natureza inquisitiva dessa faixa etária, associado ao comportamento ativo com exploração do habitat através do olfato. Outros fatores que tornam um potencial risco de ingestão incluem a erupção dentária, o tédio e as mudanças de ambiente. Em relação a circunstância das intoxicações nesse estudo, observou-se predomínio de acidentes individuais em cães (ingestão acidental) e um número ligeiramente maior por uso indevido em gatos (administração sem orientação de médico veterinário). Cães são mais propensos a ingestão acidental, principalmente, jovens e quando o medicamento é mal armazenado pelo tutor. No caso dos felinos, a toxicose por paracetamol ocorre normalmente devido ao desconhecimento da toxicidade do medicamento pelo tutor, após a administração bem-intencionada, com o intuito de aliviar sinais de dor e desconforto do animal (THOMER; KING, 2019). Os gatos costumam ser mais seletivos na ingestão de substâncias, e isso faz com

que os acidentes individuais com a medicação sejam menos frequentes em relação aos cães (ANJOS; BRITO, 2009).

Dos protocolos em que havia a informação referente ao tempo de exposição até o primeiro atendimento pelo CIT-RS, foi possível constatar que metade dos caninos e felinos acometidos tiveram o registro em até 4 horas após o contato com o paracetamol e mais de um terço dos casos foram assintomáticos. Isso pode ser atribuído ao atendimento precoce após a exposição, não havendo tempo para manifestações clínicas, ou pelo fato de os animais não terem sido expostos a dose tóxica da medicação, que para felinos é a partir de 10mg/kg e para cães doses iguais ou superiores a 100 mg/kg (BISCHOFF; MUKAI, 2012).

Sinais clínicos observados nos cães e gatos nesse estudo incluíram, principalmente, prostração, vômito e cianose, e constituem manifestações constantemente relatadas em casos de intoxicação por paracetamol em pequenos animais (SAVIDES *et al.*, 1984; ARONSON; DROBATZ, 1996; RICHARDSON, 2000; ALLEN, 2003; DORIGON *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2016). Alterações como cianose e dispneia, constatadas nos animais desse estudo, podem estar relacionadas aos danos hematotóxicos oxidativos induzidos por metabólitos reativos do paracetamol nas hemácias. Essas lesões são observadas no ferro do grupo heme e nos grupos sulfidrilas das cadeias de globulina. Ocorre oxidação do íon ferro ferroso (Fe^{2+}) em ferro férrico (Fe^{3+}), no qual há conversão da hemoglobina em meta-hemoglobina, que conseqüentemente, não consegue carrear oxigênio. Os felinos são mais propensos a desenvolverem alterações hematotóxicas em comparação com as demais espécies (ALLEN, 2003; BISCHOFF; MUKAI, 2012; THOMER; KING, 2019). A cianose relatada neste estudo, foi observada somente em gatos, e pode estar diretamente ligada à meta-hemoglobinemia. Edema facial foi visualizado em dois gatos nesse estudo. Essa é uma manifestação comumente relatada em felinos (ALLEN, 2003; BISCHOFF; MUKAI, 2012) e sugere-se que esteja relacionada com a anoxia e o aumento da permeabilidade capilar secundária à meta-hemoglobinemia (THOMER; KING, 2019).

Animais que apresentam sinais de meta-hemoglobinemia ou dano hepático, normalmente possuem o prognóstico reservado a desfavorável (RICHARDSON, 2000). Um felino desse estudo apresentou elevação sérica da enzima lactato desidrogenase (LDH), o que constitui uma das anormalidades observadas em exames laboratoriais de felinos intoxicados por paracetamol, juntamente com hipocolesterolemia (THOMER; KING, 2019).

No diagnóstico diferencial da intoxicação por paracetamol em cães e gatos, deve-se incluir outros fármacos que causam meta-hemoglobinemia (como naftaleno), intoxicação por anti-inflamatórios não esteroidais, intoxicação por nitrito, intoxicação por ferro, intoxicação por micotoxinas, principalmente intoxicação aguda por aflatoxinas, intoxicação aguda por cobre,

intoxicação por espécies de *Cycas*, intoxicação por *Amanita* spp. (RICHARDSON, 2000; DORIGON *et al.*, 2013) e intoxicação por cebola e alho (*Allium* spp.) (FIGHERA *et al.*, 2002). No presente estudo, esses diagnósticos diferenciais foram descartados por não haver evidências epidemiológicas.

O diagnóstico da intoxicação por paracetamol foi obtido, principalmente, a partir dos dados epidemiológicos (histórico de exposição do animal ao medicamento) relatados pelos tutores e/ou médicos veterinários. O conhecimento do mecanismo de ação, dos sinais clínicos e dos diagnósticos diferenciais são fundamentais para auxiliar o médico veterinário no raciocínio clínico e na determinação do diagnóstico. Assim, é possível estabelecer a descontaminação e o tratamento precoce quando necessário, o que auxilia a melhorar o prognóstico do paciente. O conhecimento dessas informações auxilia também na orientação dos tutores e previne novos casos.

6 CONCLUSÕES

Durante o período de estudo, a espécie canina representou a maioria dos registros de atendimentos de intoxicação por paracetamol pelo CIT-RS. Cães e gatos com até três anos de idade foi a faixa etária mais acometida pelos acidentes, que ocorreram predominantemente na zona urbana. Não houve diferença expressiva entre fêmeas e machos afetados. A totalidade dos acidentes em cães e gatos foi através da via oral, sendo acidentes individuais e por uso indevido as principais circunstâncias. Metade dos animais acometidos tiveram o primeiro atendimento pelo CIT-RS em até 4 horas após o contato com o medicamento, e mais de um terço dos casos foram assintomáticos. Quando presentes, manifestações clínicas de prostração, vômito e cianose foram as mais frequentes em cães e gatos. O atendimento precoce, a correta anamnese e o exame clínico são fundamentais para o diagnóstico e o tratamento específico da intoxicação por paracetamol. Assim, aumentarão as chances de sobrevida do paciente em casos potencialmente graves.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, A. L. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. **Canadian Veterinary Journal**. Ottawa, v. 44, p. 509-510, 2003.
- ANJOS, T. M.; BRITO, H. F. V. Terapêutica felina: diferenças fisiológicas e farmacológicas. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**. São Paulo, v. 7, n. 23, p. 554-567, 2009.
- ARONSON, L. R.; DROBATZ, K. Acetaminophen toxicosis in 17 cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. Hoboken, New Jersey. v. 6, n. 2, p. 65-69, 1996.
- BATES, N.; RAWSON-HARRIS, P.; EDWARDS, N. Common questions in veterinary toxicology. **Journal of Small Animal Practice**. United Kingdom: BSAVA, v. 56, n. 5, p. 298-307, 2015.
- BISCHOFF, K.; MUKAI, M. Acetaminophen. In: GUPTA, R.C. **Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles**. 2nd ed. Cambridge: Academic Press, 2012. p. 444-448.
- DORIGON, O.; ALMEIDA, A. C. V. R.; COSTA, F. V. A. Intoxicação por paracetamol em gatos. **Revista de Ciências Agroveterinárias**. Lages, v. 12, n. 1, p. 88-93, 2013.
- FIGHERA, R. A.; SOUZA, T. M.; LANGOHR, I.; BARROS, C.S.L. Intoxicação experimental por cebola, *Allium cepa* (Liliaceae), em gatos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 79-84, 2002.
- FRANCO, R. P.; MASSUFARO, C. R.; MARTINELLI, J.; GIROTTO, C. H.; HIROTA, I. N.; ZACHE, E.; HATAKA, A. Valores de lactato sérico e sua correlação com parâmetros clínicos de cães saudáveis, mensurados durante atendimento ambulatorial veterinário. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 36, n. 6, p. 509-515, 2016.
- HODGMAN, M. J.; GARRARD, A. R. A review of acetaminophen poisoning. **Critical Care Clinics**. Pittsburgh, v. 28, n. 4, p. 499-516, 2012.
- MACNAUGHTON, S. M. Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. **Canadian Veterinary Journal**, Canada, v. 44, n. 2, p.142-144, 2003.
- RICHARDSON, J. A. Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats. **The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. Illinois, v. 10, n. 4. p. 285-291, 2000.
- SALLES-GOMES, C. O. M.; GARCIA, J. S.; SPINOSA, H. S. Toxicologia dos medicamentos. In: SPINOSA H. S.; GÓRNIAC S. L.; PALERMO-NETO J. **Toxicologia aplicada à medicina veterinária**, 2. ed., cap. 12, São Paulo: Manole, 2020. p. 109-128.
- SANTOS, Y. C.; NAKASU, C. C. T.; LAVADOURO, J. H. B.; CUNHA, F. R.; SZIMINSKI, J. M.; CLEFF, M. B. Intoxicação por paracetamol em felinos. In: **2º Semana Integrada de Ensino, Pesquisa e Extensão UFPEL**. 2016. Resumo. Disponível em: <https://cti.ufpel.edu.br/siepe/arquivos/2016/CA_03923.pdf>.

SAVIDES, M. C.; OEHME, F. W.; NASH, S. L. *et al.* The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. **Toxicology and Applied Pharmacology**. Kansas. v. 74, n. 1, p. 26-34, 1984.

SEBBEN, V. C.; LESSA, C. A. S.; SANTOS, J. A. M.; MATOS, L. M.; FAGUNDES, R. S. Relatório Anual de Atendimentos 2019. **Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul**. Porto Alegre. p. 14. 2020. Disponível em:
<https://drive.google.com/file/d/1fQQqeLpQQQ1_NAkHhbGprU_E_zEN7nIz/view>.

THOMER, A.; KING, L. G. Acetaminophen intoxication. *In*: DROBATZ, K. J. *et al.* **Textbook of Small Animal Emergency Medicine**. v. 1. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley, 2019. p. 851-855.