

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE TÓXICOS PARA CÃES E GATOS  
REVISÃO DE LITERATURA**

**Autor: Gabriela Aguiar Campos Woloski**

**PORTO ALEGRE**

**2021/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE TÓXICOS PARA CÃES E GATOS  
REVISÃO DE LITERATURA**

**Autor: Gabriela Aguiar Campos Woloski**

**Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da Graduação em Medicina Veterinária.**

**Orientador: Prof. Régis Adriel Zanette**

**PORTO ALEGRE**

**2021/1**

Gabriela Aguiar Campos Woloski

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE TÓXICOS PARA CÃES E GATOS**  
**REVISÃO DE LITERATURA**

Aprovado em:

APROVADO POR: \_\_\_\_\_

Orientador e Presidente da Comissão

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Membro da Comissão

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Membro da Comissão

*“A compaixão pelos animais está intimamente ligada a bondade de caráter, e quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem.”*

**(Arthur Schopenhauer)**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a minha mãe que sempre prestou todo suporte que precisei não apenas na faculdade, mas em toda a minha vida. Chegar até aqui não foi um processo linear e de certezas, inclusive por termos semestres a distância devido a uma pandemia.

Agradeço à toda minha família e aos meus amigos que conheci ao longo da faculdade, pelos milhares de almoços no RU, conversas nos intervalos e no DA. Eu com certeza não teria chegado até aqui sem vocês e esta parte divertida da faculdade!

Ao meu orientador, Professor Régis Zanette, muito obrigada pelos ensinamentos durante a formação acadêmica e a construção deste trabalho de conclusão.

## RESUMO

Os cães e gatos são animais cada vez mais presentes em lares e famílias no Brasil. Por isso, é importante que os médicos veterinários tenham amplo conhecimento sobre os tipos de medicamentos mais comumente utilizados indevidamente pelos tutores visando uma detecção mais rápida e eficaz de possíveis intoxicações, já que na maioria dos atendimentos veterinários os tutores raramente relatam ou confirmam a medicação administrada pelos tutores. O tema abordado neste trabalho de conclusão de curso são os medicamentos com potencial tóxico quando administrados em cães e gatos. Foram abordadas as características fisiológicas dos animais, as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos nessas espécies e as principais classes farmacológicas contraindicadas para caninos e felinos. Os agentes tóxicos nos casos de intoxicação são muito variados, entretanto, os pesticidas e os medicamentos de uso humano e veterinário têm sido os mais presentes nestes problemas. O trabalho também levantou dados dos principais agentes envolvidos nas toxicoses e quais as práticas de manejo adequadas aos pacientes intoxicados, visando unificar estas informações em um trabalho, de fácil acesso a médicos veterinários e tutores de pequenos animais. Além disso, alguns fármacos ainda apresentam poucos estudos sobre sua segurança nas espécies caninas e felinas, de forma que os médicos veterinários possam optar pelo tratamento mais adequado. Isso destaca a necessidade de manter os estudos e dados desta área atualizados, em prol de minimizar e prevenir a ocorrência de casos e mortes.

**Palavras-chave:** *farmacologia, fármacos, pequenos animais, toxicidade, cães e gatos, efeitos adversos*

## ABSTRACT

Dogs and cats are animals increasingly present in homes and families in Brazil. Therefore, it is important that veterinarians have extensive knowledge about the most common types of medications used improperly by specific tutors, aiming for a faster and more effective detection of possible poisonings, since in most veterinary care the owners often do not report or confirm self-medication. The theme addressed in this course conclusion work is drugs with toxic potential when administered to dogs and cats. There were addressed physiological characteristics of animals, as pharmacokinetic and pharmacodynamic particularities of drugs in these species and the main pharmacological classes contraindicated for canines and felines. The toxic agents in cases of intoxication are varied, however, pesticides and medicines for human and veterinary use have been the most present problems. The work also provides data on the main agents involved in toxicosis and what are the hierarchical treatment practices for intoxicated patients, specifying to unify this information in a work, easily accessible to veterinarians and owners of small animals. In addition, some drugs still have few studies on their safety in canine and feline species, so that veterinarians present the most appropriate treatment. This highlights the need to maintain studies and data in this specialized area, in order to minimize and prevent the occurrence of cases and deaths.

**Keywords:** *pharmacology, drugs, small animals, toxicity, dogs and cats, adverse effects*

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação de alguns fármacos de acordo com o risco de uso no animal prenhe.....	<b>18</b>
<b>Tabela 2</b> - Grupos de Agentes envolvidos em casos registrados no CIT-RS em 2019.....	<b>23</b>
<b>Tabela 3</b> - Casos de exposição animal a anti-inflamatórios não esteroides registrados no CIT-RS em 2019.....	<b>24</b>
<b>Tabela 4</b> - Casos de exposição animal a antimicrobianos registrados no CIT-RS em 2019.....	<b>28</b>
<b>Tabela 5</b> - Casos de exposição animal a pesticidas registrados no CIT-RS em 2019.....	<b>30</b>
<b>Tabela 6</b> - Casos de exposição animal a antiparasitários registrados no CIT-RS em 2019.....	<b>35</b>
<b>Tabela 7</b> - Casos de exposição animal a anticonvulsivantes registrados no CIT-RS em 2019.....	<b>36</b>

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 FÁRMACOS E FARMACOCINÉTICA	12
3 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA CANINA	14
4 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA FELINA	15
5 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA DA PACIENTE PRENHE	17
6 TERAPÊUTICA x FAIXA ETÁRIA	19
7 FATORES PREDISPONETES DE INTOXICAÇÕES E/OU EFEITOS ADVERSOS	21
8 PRINCIPAIS GRUPOS DE FÁRMACOS POTENCIALMENTE TÓXICOS	22
8.1 Anti-inflamatórios não esteroides	23
8.1.1 Compostos enólicos - paracetamol	25
8.1.2 Meloxicam	26
8.1.3 Ácido acetilsalicílico	27
8.1.4 Ibuprofeno	27
8.2 Antimicrobianos	28
8.2.1 Amoxicilina	28
8.2.2 Enrofloxacina	28
8.3 Pesticidas	30
8.3.1 Deltametrina	30
8.3.2 Amitraz	31
8.3.3 Permetrina	32
8.4 Antiparasitários	33
8.4.1 Lactonas macrocíclicas	33
8.5 Anticonvulsivantes	35
8.5.1 Benzodiazepínicos	35
8.5.2 Brometo de potássio	36
9 CONCLUSÕES	37
REFERÊNCIAS	38

## 1 INTRODUÇÃO

Esse trabalho de conclusão de curso é uma revisão de literatura realizada com consulta em outros trabalhos de conclusão, sites, artigos científicos, livros disponíveis de forma digital. As principais bases de informações utilizadas foram o Google Acadêmico e o Relatório Anual com Dados de Atendimento do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) (SEBBEN; LESSA, 2019), mas outras bases como Scielo e Mendeley também foram utilizadas. As palavras-chave mais utilizadas para pesquisa foram farmacologia, fármacos, pequenos animais, toxicidade, cães e gatos, efeitos adversos, entre outras.

Cães e gatos estão presentes em 47,9 milhões de domicílios brasileiros. Deste número total, 33,8 milhões de lares e famílias possuem cães e 14,1 milhões possuem gatos, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde relacionada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2020. Na sociedade atual, a popularidade dos gatos como animais de companhia aumentou muito. Isso está ocorrendo pois as pessoas têm uma vida diária mais ocupada e passam muitas horas fora de casa, resultando em pouco tempo livre para se relacionar com os pets e optando pelos felinos que tendem a ser animais mais independentes e menos carentes (HEATH, 2006).

Devido à proximidade dos animais de companhia aos humanos e ao papel dos animais de estimação no círculo familiar, os animais estão sujeitos a serem tratados da mesma forma que os humanos, sendo submetidos à medicação administrada pelos tutores sem orientação profissional. Essa é uma das causas mais relevantes de intoxicação medicamentosa em cães e gatos, podendo ocorrer tanto de forma acidental quanto intencional, envolvendo diferentes agentes tóxicos (ANDRADE; NOGUEIRA, 2011; BISCHOFF; MUKAI, 2012; XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008, MEDEIROS et al., 2009).

A cada ano, são atendidos vários animais domésticos com intoxicação exógena nas clínicas e hospitais veterinários brasileiros (MEDEIROS et al., 2009). Infelizmente, o diagnóstico clínico das intoxicações é geralmente difícil, devido principalmente, à diversidade de intoxicações possíveis (OLIVEIRA; OLIVEIRA; COLAÇO, 2002). No ano de 2019, foram registrados no Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019) 444 atendimentos relacionados a exposições animais, estes casos foram em sua

grande maioria acidentes individuais e não intencionais. Sendo os principais agentes envolvidos os pesticidas, anti-inflamatórios não esteroides e antibióticos.

Por vezes, os animais são inadvertidamente medicados pelo tutor que, por desconhecimento técnico, utiliza fármacos da medicina humana, o que pode levar a sérias consequências para os animais, inclusive à morte. O uso indiscriminado de medicamentos por tutores de pequenos animais e os casos de intoxicação são bem comuns na rotina de clínicas veterinárias (MARTINS et al., 2015). Por isso, o conhecimento dos tipos de medicamentos mais comumente utilizados pelos tutores é importante para uma detecção mais rápida e eficaz das intoxicações, já que, na maioria dos atendimentos, raramente relatam ou confirmam a medicação administrada sem indicação médica.

O tema abordado neste trabalho de conclusão de curso são os medicamentos com potencial tóxico quando administrados em cães e gatos, destacando as características farmacológicas e metabólicas, além das alterações e sinais clínicos que uma administração inadequada pode causar no animal e o tratamento mais adequado, quando existente. Serão exploradas as características fisiológicas dos animais, as particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos nessas espécies e as principais classes farmacológicas contraindicadas para caninos e felinos.

As espécies estudadas neste trabalho têm diferenças fisiológicas que resultam em diferenças terapêuticas importantes e que, se não respeitadas, podem ocasionar problemas. No caso das intoxicações medicamentosas, a maioria dessas diferenças está relacionada ao metabolismo e à distribuição dos fármacos (MADDISON, 2006), fato que, muitas vezes, fica evidenciado pela extrapolação de dosagens e pela inversão de indicações entre as espécies, principalmente de cães para gatos (BREATHNACH, 2006). Especificamente os felinos podem ser mais suscetíveis que outras espécies por suas particularidades metabólicas e comportamentais, como o hábito de higienizar-se com a língua, que podem ser fatores determinantes para quadros de intoxicações nos gatos (GRACE, 2012; MADDISON, 2006).

Sendo assim, a relevância deste trabalho será revisar os dados dos principais agentes envolvidos nas toxicoses, quais as práticas de manejo adequadas aos pacientes intoxicados e

unificar estas informações em um trabalho, visando a auxiliar os médicos veterinários a aprofundarem seus conhecimentos nessa área da clínica de pequenos animais.

## 2 FÁRMACOS E FARMACOCINÉTICA

Os efeitos de um medicamento ou um agente tóxico no organismo animal são consequências das suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (SPINOSA; GÓRNIK; NETO, 2008). A farmacocinética estuda o movimento de uma substância química, em particular, um medicamento no interior de um organismo vivo, analisando sua absorção, distribuição, biotransformação e excreção (BAGGOT, 1992).

Nas clínicas veterinárias, a diversidade de espécies e as diferentes características farmacodinâmicas e farmacocinéticas exigem o desenvolvimento de métodos seguros para a formulação de doses específicas para cada espécie. Na extrapolação alométrica (uma das técnicas mais comumente usadas), a dose necessária e a frequência de administração são obtidas a partir do peso metabólico do paciente e de dados conhecidos em outras espécies. Este método só é eficaz para medicamentos previamente aplicados a outras espécies, além de não prever diferenças individuais causadas por outros fatores como variação genética, idade e sexo (RIVIERE et al., 1997).

Sabe-se que a maior variabilidade genética dos cães em relação aos gatos é diretamente proporcional ao tempo de domesticação desses animais. Há atualmente mais de 400 raças caninas no mundo, número relacionado, principalmente, à criação e seleção de linhagens pelo homem (RIVIERE; PAPICH, 2009).

Deve-se considerar sempre a via de administração do medicamento, além de seu efeito sistêmico ou local e o fato de que este medicamento, mesmo sendo seguro, necessita de cuidados com relação a sua toxicidade. Por exemplo, caso o animal apresente uma lesão de pele, a medicação aplicada pode ter efeito sistêmico bem como aquelas aplicadas via pour-on, (consideradas de efeito local). (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003). Há grande proximidade do perfil farmacocinético entre as espécies em relação à via subcutânea, entretanto os gatos possuem predisposição em desenvolver sarcomas induzidos por vacinas, devido à formação de reações fibrogranulomatosas locais. Esses eventos estão relacionados a transformações malignas das células fibroblásticas associadas a uma reação inflamatória persistente (SÉGUIN, 2002).

As diferenças farmacocinéticas entre espécies de animais também estão associadas a seu comportamento. A selamectina, um parasiticida aplicado de forma tópica, apresenta 4,4% de biodisponibilidade em cães, enquanto nos gatos, este valor é de 74%. Essa diferença se deve principalmente ao hábito dos felinos realizarem a lambedura individual, o que provoca a ingestão do fármaco depositado na pele (SARASOLA et al., 2002)

A concentração plasmática dos fármacos pode ficar elevada nos gatos, quando for utilizada a mesma dose recomendada para cães, o que é explicado devido às diferenças no volume sanguíneo, que nos cães é de 90 ml/kg e nos gatos é de 70 ml/kg, ficando o fármaco distribuído em uma quantidade menor de fluido. Por esse mesmo motivo, a distribuição também se altera quando há perdas hídricas, e sabemos que gatos doentes não se mantêm tão bem hidratados como cães (SOUZA; AMORIM, 2002).

Os gatos metabolizam os fármacos de forma diferente dos cães, tendo em vista a deficiência da enzima glicuronil transferase e a formação de meta-hemoglobina, forma de hemoglobina que não se liga ao oxigênio, e corpúsculos de Heinz. A baixa concentração dessa enzima gera deficiência na conjugação do ácido glicurônico, por isso muitos fármacos apresentam meia-vida prolongada nos felinos (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003).

### **3 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA CANINA**

Embora os cães e gatos estejam muito próximos de nós e, muitas vezes, sejam tratados como iguais, é importante reconhecer que eles pertencem a duas espécies diferentes, possuindo diferenças fisiológicas, comportamentais e alimentares específicas. Em um estudo realizado por Zang et al. (2018) no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS), com levantamento de dados entre janeiro de 2010 a junho de 2016, houve uma maior prevalência de envenenamentos em cães do que em gatos. Esse fato também ocorreu em outros estudos publicados em diversos países da Europa (BERNY et al., 2010) e outras regiões brasileiras (HANSE, 2006; MEDEIROS et al., 2009).

Esta maior prevalência de cães pode ser justificada, uma vez que eles têm hábitos alimentares menos seletivos do que os gatos (MEDEIROS et al., 2009). Um estudo no sul do Brasil mostrou uma associação positiva entre classe social baixa e casos de veneno (HANSE, 2006). A maioria dos pacientes era jovem (56% tinham menos de dois anos), o que está de acordo com estudos que relatam que os animais jovens são mais afetados (ABREU; SILVA, 2014; BERNY et al., 2010).

#### 4 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA FELINA

Sabe-se que os felinos são mais sensíveis a determinadas situações do que as demais espécies animais, por isso a clínica médica felina necessita de uma atenção diferenciada por parte dos profissionais e estudantes de Medicina Veterinária. Os gatos domésticos em ambientes diferentes da sua casa podem ficar estressados com facilidade e isso pode tornar a administração de medicamentos bastante complicada. Por isso, é sempre aconselhável medicar gatos em locais tranquilos, separados dos locais utilizados para cães, minimizando os riscos de acidente tanto para o animal quanto para o veterinário e tutor (SOUZA, 2003).

As características anatômicas, fisiológicas, metabólicas, terapêuticas e comportamentais dos felinos, em comparação com os caninos, diferem drasticamente em alguns aspectos, devendo ser levadas em consideração para um tratamento seguro e efetivo (AUGUST, 2011). Gatos são mais seletivos e sensíveis a odores e sabores do que cães, podendo às vezes não aceitar medicações misturadas a alimentos ou líquidos. Além disso, muitos tutores não estão habituados e/ou não apresentam habilidade para administrar fármacos a seus gatos, o que dificulta a utilização correta dos mesmos tornando-se comum que o animal receba concentrações inferiores às desejadas para um tratamento eficaz. Portanto, os veterinários devem sempre buscar simplificar os tratamentos, selecionando a via e frequência de administração mais adequada em função da prática e disponibilidade do tutor e da tolerância do animal, sempre prezando por uma instrução correta mediante às administrações e prescrições (SOUZA, 2003).

O uso de medicamentos em gatos na dosagem recomendada para cães, muito utilizado na rotina clínica, pode levar a quadros de intoxicação, devido a particularidades do metabolismo dessa espécie (ANJOS; BRITO, 2009). A grande maioria das reações adversas ou toxicoses deve-se: à prescrição de formas inadequadas de medicamentos, como cápsulas e comprimidos muito grandes ou soluções parenterais concentradas; à falta de compreensão do singular metabolismo hepático dos gatos e/ou à estrutura particular da sua hemoglobina. (SOUZA; AMORIM, 2008; TREPANIER, 2016).

Outros fatores que devem ser levados em consideração são os hábitos de caça, de higiene e a natureza curiosa da espécie, que pode acarretar no aumento da exposição a toxicantes, por exemplo, ao lamberem seus pelos, ingerindo o que é aplicado de forma tópica

sobre sua pele (GRAVE; BOAG, 2010). Entretanto, essa característica também pode servir a favor dos gatos, propiciando a ingestão de alguns tipos de medicamentos sem necessidade de contenção, somente aplicando-os em uma área propícia à lambedura (SOUZA; AMORIM, 2008; MADDISON, 2006).

A abordagem emergencial para felinos também difere muito de outras espécies, principalmente em casos de traumas, devido a sua grande suscetibilidade ao estresse e sua hemodinâmica diferenciada (MORAES, 2010), no que diz respeito à velocidade de evolução do comprometimento circulatório. Os sistemas simpático e parassimpático dos felinos estão entrelaçados na região da base cardíaca, onde convergem todas as respostas agudas às diversas agressões hemodinâmicas. Os sistemas simpático e parassimpático dos felinos estão entrelaçados na região da base cardíaca, onde convergem todas as respostas agudas às diversas agressões hemodinâmicas. Sempre que houver um estímulo simpático excessivo, o sistema parassimpático promoverá uma resposta vagal que controle qualquer exagero. Desta forma, os sinais hiperdinâmicos ocorrerão de forma mais controlada nos felinos, reflexo conhecido como simpatovagal cardiocardiaco (SCHWARTZ et al., 1973).

Dessa forma, os felinos terão uma descompensação circulatória sistêmica mais rápida e logo controlada, quando sob estresse circulatório, evidenciada por sinais clínicos como: pulso fraco ou não palpável; membranas mucosas pálidas; tempo de enchimento capilar superior a três segundos ou não evidente; a diminuição dos borborismos intestinais e do débito urinário; além das alterações na linha hemodinâmica central, como frequência cardíaca normal ou diminuída; hipotensão arterial sistêmica; e uma profunda depressão mental precedidas pela hipotermia central sustentada (SCHWARTZ et al., 1973).

## 5 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA DA PACIENTE PRENHE

Cada espécie animal possui características fisiológicas e anatômicas próprias, podendo apresentar diferentes taxas de permeabilidade placentária e metabolização fetal de substâncias farmacológicas, por exemplo (REBUELTO; LOZA, 2010). Existem poucos estudos sobre os efeitos dos medicamentos em cadelas e gatas durante a gravidez e a amamentação. Algumas informações são extrapoladas de pesquisas envolvendo humanos e animais de laboratório.

Vários fatores devem ser considerados para estabelecer o tratamento médico adequado para as fêmeas durante a gestação. Estas incluem alterações fisiológicas causadas pela prenhez, que podem alterar a farmacocinética das substâncias administradas e afetar o efeito terapêutico (PAPICH; DAVIS, 1986). O período crítico de embriotoxicidade na cadela é entre o 6º e 20º dias a seguir do pico LH, e na gata entre 12º a 13º dias após a ovulação, mas deve-se levar em consideração, maior sensibilidade durante o terço inicial da gestação; período em que ocorre a organogênese (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

Com o progresso da gestação, ocorre um aumento do volume de água corpórea, o que causa modificações na distribuição dos fármacos (CARLIN; ALFIREVIC, 2008). O acréscimo de volume sanguíneo durante a gestação, aumenta o volume de distribuição do fármaco, entretanto não é acompanhado pelo aumento da concentração de albumina. A diminuição na concentração plasmática de proteínas, particularmente albumina podem afetar a ligação proteica com a droga e aumentar a fração livre do fármaco. Essa fração livre é direcionada para a metabolização hepática da mãe, a qual está deficiente pela ação hormonal de estrógeno e progesterona que causam um déficit na produção de enzimas hepáticas (REBUELTO; LOZA, 2010). A maior disponibilidade do fármaco não metabolizado na corrente sanguínea materna aumenta a chance de alcance da circulação e toxicidade fetal.

Também devem ser conhecidos os possíveis efeitos teratogênicos e embriotóxicos desencadeados diante administração de determinados fármacos na gestante, pois, através da via placentária, agentes xenobióticos podem levar a malformações congênitas ou abortos (JOHNSTON; KUSTRITZ; OLSON, 2001).

O médico veterinário deve considerar que o benefício para a fêmea gestante será maior do que o risco das possíveis consequências para o feto. De acordo com Johnston, Kustritz e

Olson (2001), os fármacos podem ser classificados nas seguintes classes referentes ao risco à mãe e ao feto e alguns exemplos podem ser observados na Tabela 1:

- A. Fármacos seguros para usar na gestação, pesquisas não revelaram risco ao feto;
- B. Fármacos seguros se usados com cautela, estudos em alguns animais de laboratório têm revelado algum risco; mas não houve risco de malformação fetal;
- C. Fármacos com potencial risco ao feto. Devem ser usados cuidadosamente só como último recurso e quando o benefício da terapia ultrapassa o risco;
- D. Fármacos contraindicados durante a gestação. Foi demonstrado que estes fármacos levam a malformações congênicas ou embriotoxicidade.

**Tabela 1** - Classificação de alguns fármacos de acordo com o risco de uso no animal prenhe

<b>Classificação</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
	Amoxicilina	Sulfonamidas	Cloranfenicol	Doxiciclina
	Meloxicam	Trimetropim	Gentamicina	Itraconazol
	Miconazol			Albendazol
	Pamoato de pirantel + praziquantel			

Fonte: Johnston, Kustritz e Olson (2001)

## 6 TERAPÊUTICA x FAIXA ETÁRIA

Em Medicina Veterinária, o período neonatal corresponde ao intervalo de tempo entre o nascimento e o décimo quarto dia de vida, ou seja, as duas primeiras semanas pós-natal (SILVA, 2008). Mais especificamente sobre as particularidades da fisiologia dos filhotes, a terapia com fármacos pode ser separada em três áreas: terapia de suporte e cuidados intensivos (aqui incluem-se oxigenioterapia, termorregulação, nutrição, balanço hidroeletrólítico e ácido-básico), terapia antiparasitária (controle de parasitas externos, como pulgas e carrapatos, e internos, como *Ancylostoma* sp. e *Toxocara* sp.) e combate às infecções bacterianas, especialmente a sepse neonatal, que tem como base de tratamento a antibioticoterapia.

Parasitas intestinais são comuns em animais jovens, especialmente naqueles que vivem em condições tropicais e manejados em certo grau de confinamento (ROOT-KUSTRITZ, 2004). Assim, os cuidados com filhotes incluem uma terapia anti-helmíntica de largo espectro e de baixa toxicidade, iniciada por volta de três semanas de vida e repetida 14 dias após (DAVIDSON, 2003).

Pulgas e carrapatos são os parasitas externos mais comuns em animais jovens (MINOVICH, 2004), podendo resultar em sérios quadros de debilidade neonatal (MACINTIRE, 1999). Encontra-se disponível no mercado uma ampla variedade de produtos para o tratamento de ectoparasitoses dos filhotes; no entanto, nem todos são indicados para o uso em animais com menos de 12 semanas de vida (STURGESS, 2000).

Referente ao combate às infecções bacterianas, ainda não há um consenso na literatura a respeito da seguridade e indicações para o uso da antibioticoterapia para neonatos (PLUMB, 2004), observando-se, na maioria das vezes, um uso empírico para esses compostos (HOSGOOD; HOSKINS, 1998). Quando se opta por administrar um antibiótico, parâmetros como a suscetibilidade do agente infectante, propriedades farmacocinéticas da droga e toxicidade potencial devem ser consideradas (PLUMB, 2004).

No geral, quando trata-se de terapêutica neonatal e diminuição dos efeitos adversos, devem ser preconizados ajustes nas dosagens (doses mais baixas) e/ou aumento dos intervalos de administração (PLUMB, 2004).

Em neonatos, a absorção do medicamento é baixa, possivelmente devido a diferenças na motilidade gástrica e no pH. Porém, em comparação com animais adultos, o volume de distribuição e meia-vida dos fármacos nesses animais são significativamente maiores, pois os animais jovens apresentam volume total de água e porcentagem maior entre água extracelular e intracelular. A distribuição do fármaco também pode ser aumentada devido à redução de ligação à proteína plasmática atribuída a uma menor concentração de albumina ou à competição devido a uma concentração aumentada de substratos endógenos como bilirrubina. A via metabólica do fígado, principalmente a glicuronidação, é imatura e pode ser ineficiente nos primeiros dois meses após o nascimento do animal. Da mesma forma, a via de eliminação renal dos medicamentos é reduzida em gatos pediátricos (BOOTHE, 1990).

Deve-se ter um cuidado maior também com gatos geriátricos, uma vez que, com o passar da idade, ocorre uma diminuição do número total de células (25 a 30%), bem como diminuição do tamanho e da função celular. Nos felídeos geriátricos magros deve-se ter cuidado com overdoses devido à diminuição da massa de gordura. Deve-se considerar também a diminuição do volume total de água corporal que pode levar a um aumento da concentração plasmática do fármaco. A diminuição da ligação com proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, pode aumentar a velocidade de distribuição do fármaco e sua meia-vida plasmática. O metabolismo é geralmente mais lento em animais geriátricos, devido à redução do fluxo sanguíneo no fígado e diminuição da massa e da função dos hepatócitos. A depuração renal dos fármacos e metabólitos também está frequentemente reduzida devido às alterações de fluxo sanguíneo renal, filtração glomerular, atividade secretória tubular ou de reabsorção passiva. Além disso, o gato geriátrico não assimila tão bem os nutrientes da dieta. Outra consideração é que felídeos idosos recebem frequentemente múltiplos fármacos e isso aumenta o potencial de reações adversas atribuídas à interação medicamentosa (BOOTHE, 1990).

## 7 FATORES PREDISPOONENTES DE INTOXICAÇÕES E/OU EFEITOS ADVERSOS

Fatores individuais de cada animal relacionados com a raça, idade, peso, estado nutricional, genética e que aumentem a probabilidade de ocorrência ou o agravamento de intoxicações e/ou efeitos adversos. Os fatores predisponentes relacionados à idade foram abordados no capítulo anterior.

Com relação ao estado nutricional dos animais, gatos anoréxicos são mais predispostos a reações adversas pela diminuição da depuração dos fármacos e inadequada conjugação de compostos (BOOTHE, 1990).

Já de acordo com as raças dos animais, de acordo com Talcott (2006), Plumb (2002), Cavalcante, Gouvêa e Marques (2009), cães da raça labrador retriever parecem ser mais sensíveis aos efeitos de toxicidade do carprofeno. Por isso, mesmo quando administrado em doses terapêuticas, não é indicado que a prescrição deste fármaco ultrapasse três semanas de uso do fármaco. Os efeitos adversos mais comumente observados são vômitos, anorexia e diarreia. Em casos mais raros, o carprofeno provocou intoxicação hepática idiossincrática aguda (PLUMB, 2002; TASAKA, 2006). Por outro lado, o amitraz é contraindicado para gatos e cães da raça chihuahua, além de filhotes com menos de três semanas de idade (POPPENGA; OEHME, 2010). Cães com mutação no gene MDR1 (ABCB1), como animais das raças collie, old english sheepdog, pastor alemão, pastor de shetland ou cães de cruzamento destas raças, são mais suscetíveis à toxicidade de algumas classes farmacológicas (MEALEY, 2006).

## 8 PRINCIPAIS GRUPOS DE FÁRMACOS POTENCIALMENTE TÓXICOS

De acordo com o Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019), os medicamentos foram responsáveis por 20,7% das exposições a agentes tóxicos relatadas em animais em 2019. Os medicamentos estão entre as principais causas de intoxicação nos animais de companhia no Brasil, sendo os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os analgésicos, os antibióticos, os tranquilizantes e os antiparasitários as categorias mais citadas (ANDRADE; NOGUEIRA, 2011).

Um estudo de casos de intoxicações em cães e gatos atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade de Pelotas (HCV/UFPEL), coletou dados de 267 animais, sendo 198 caninos e 69 felinos, sob responsabilidade de 180 tutores. Os fármacos mais utilizados sem orientação profissional em caninos foram os ectoparasiticidas, os analgésicos e os anti-inflamatórios. Já em felinos, foi evidenciada maior utilização de antibióticos, analgésicos e anti-inflamatórios (ZIELKE et al., 2018).

A medicação administrada sem prescrição de um médico veterinário também foi observada no estudo de Zang et al. (2018) realizado no HCV-UFRGS, em que 46% dos casos de intoxicação foram causados pelo tutor. Também foi apontada a heterogeneidade dos agentes presentes em casos de intoxicação em pequenos animais e das sintomatologias observadas nos quadros clínicos, destacando a necessidade de mais pesquisas nesta área. Especificamente, os medicamentos antiparasitários, especialmente os piretroides, foram os agentes de envenenamento mais comuns.

Os sinais clínicos mais comuns foram os sinais gastrointestinais, tais como êmese e anorexia (76%) e neurológicos, principalmente depressão (63%). Esses resultados podem ser explicados pela prevalência da via de intoxicação (63% oral e 30% cutâneo), as frequências de intoxicações das vias estão de acordo com a literatura (BERNY et al., 2010). Os exames de sangue geralmente são inespecíficos, mas são importantes para monitorar o estado clínico geral do animal, sendo o parâmetro mais comumente afetado, o hemograma completo, apresentando quadro de leucocitose, (leucócitos acima do valor de referência), que pode ser uma resposta ao estresse (MANOEL, 2008).

Os casos registrados em 2019 e os grupos de agentes presentes constam na Tabela 2:

**Tabela 2** - Grupos de agentes envolvidos em casos registrados no CIT-RS em 2019.

<b>Grupo de agentes</b>	<b>Total de casos registrados</b>
Medicamentos	92
Plantas	54
Produtos de uso veterinário	53
Raticidas	52
Animais peçonhentos	33
Produtos químicos industriais	25
Agrotóxicos	18
Animais não peçonhentos	16
Drogas de abusos	3
Metais	1
Outros	10
Não determinado	21

Fonte: Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019)

### 8.1 Anti-inflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são fármacos frequentemente utilizados em Medicina Veterinária com o intuito de minimizar as respostas inflamatórias indesejáveis, bloqueando a enzima ciclo-oxigenase (COX), interrompendo a formação de tromboxanos, prostaciclina e prostaglandina, o que leva ao bloqueio dos efeitos inflamatórios (DOWLING, 1997).

O uso indiscriminado de AINEs em cães e gatos pode causar insuficiência renal aguda, pois estes inibem as ciclo-oxigenases, comprometendo a produção de prostaglandinas vasodilatadoras renais (SANDHU, 2003; STOKES; FORRESTER, 2004) e prejudicando o autocontrole da pressão intrarrenal (LUNN, 2011). No entanto, o tratamento com AINEs em animais saudáveis raramente leva ao desenvolvimento de falência renal aguda, uma vez que o efeito vasoconstritor é reversível, mas se o uso for prolongado ou as doses forem elevadas

pode levar a isquemia e necrose tubular aguda (MICHELIN et al., 2006). A ocorrência de efeitos adversos renais com AINEs frequentemente é exacerbada pela presença de fatores de risco como idade, doença cardíaca, hipertensão, diabetes, uso concomitante de diuréticos, ou abuso de analgésicos (CAVALCANTE et al., 2008; MENSCHING; VOLMER, 2009).

AINEs devem ser usados com cautela em felinos, devido à baixa capacidade de glicuronidação hepática, peculiar à espécie, sendo este o principal mecanismo do metabolismo para esta categoria de fármacos. A recorrência de casos de exposição animal aos AINEs em 2019 pode ser vista na Tabela 3.

**Tabela 3** - Casos de exposição animal a anti-inflamatórios não esteroides registrados no CIT-RS em 2019.

AINEs	Cão	Gato	Total	Total de óbitos
Paracetamol	7	1	8	0
Ácido acetilsalicílico	1	-	1	0
Aceclofenaco	1	-	1	0
Diclofenaco	1	1	2	0
Ibuprofeno	1	1	2	0
Carprofeno	1	-	1	0
Outros agentes	1	-	-	0

Fonte: Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019)

Os AINEs são divididos em dois grandes grupos, os dois ácidos carboxílicos (RCOOH) e o dos ácidos enólicos (R-COH). O paracetamol, apesar de praticamente não apresentar efeito anti-inflamatório, deve ser inserido nesse grupo, porque o mecanismo de ação é o mesmo dos AINEs (ou seja, através da inibição da ciclooxigenase) (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 1999).

#### 8.1.1 Compostos enólicos - paracetamol

O paracetamol, também conhecido como acetaminofeno, é um analgésico antipirético de uso humano proibido para uso em gatos. Na maioria dos mamíferos este fármaco sofre glicuronização originando produtos não tóxicos, porém, devido às particularidades metabólicas do gato doméstico, a maior parte do paracetamol é metabolizada por vias

alternativas, produzindo um metabólito reativo e hepatotóxico, o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Em condições normais, este metabólito seria desintoxicado pela conjugação com a glutathione. Porém, altas doses de paracetamol acabam com as reservas de glutathione, resultando no aumento dos metabólitos tóxicos (RICHARDSON, 2000). Estes metabólitos causam alterações na função proteica e danos à membrana celular (SELLON, 2001; SANT'ANA, 2009). Os sinais clínicos em felinos intoxicados tendem a ser: edema nas patas e na face, conseqüentemente angústia respiratória, cianose, depressão, hipotermia e vômito. Em alguns casos, pode ocorrer icterícia e a formação de corpúsculos de Heinz, o que aumenta a fragilidade dos eritrócitos, resultando em anemia hemolítica (ALLEN, 2003; STEENBERGEN, 2003). Os gatos machos são ainda mais sensíveis à intoxicação, já que metabolizam o fármaco mais lentamente e apresentam meta-hemoglobinemia mais persistente (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008).

Estabilizar o animal é sempre a prioridade do tratamento. Para isso, deve-se fornecer fluido intravenoso e, dependendo do grau de dispnéia, oxigênio caso o animal esteja cianótico, além de uma manipulação menos estressante possível, principalmente em se tratando de gatos (SANT'ANA, 2009). Alguns autores, como Richardson (2000), Gfeller e Messonier (2006), orientam a indução do vômito em casos de intoxicação recente e/ou assintomáticas, bem como lavagem gástrica, porém, essa opção é menos eficiente que a êmese, sendo apenas uma via alternativa, caso a anterior seja contraindicada.. O mesmo se aplica para o carvão ativado em múltiplas doses.

O antídoto de escolha é a N-acetilcisteína (NAC), que liga-se diretamente aos metabólitos do paracetamol melhorando a eliminação, minimizando o dano celular e servindo como um precursor da glutathione (STEENBERGEN, 2003). NAC também ajuda a eliminar os radicais livres de oxigênio e pode reduzir a extensão da meta-hemoglobinemia (EL BAHRI; LARIVIERE, 2003). Caso tenha sido feito o uso, deve-se esperar de duas a três horas entre a administração de carvão ativado e a de NAC oral, já que o carvão ativado pode adsorver também a NAC.

Outros fármacos podem ser administrados secundariamente, como o azul de metileno e o ácido ascórbico (vitamina C), que auxiliam na redução da hemoglobina, e a cimetidina, que parece interferir no metabolismo hepático do paracetamol, em especial na via do

citocromo P450 (RICHARDSON, 2000; XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008). O prognóstico de recuperação do animal está associado à dose de paracetamol recebida e ao tempo decorrido entre a intoxicação e o atendimento (SELLON, 2006). Animais com sinais severos de meta-hemoglobinemia ou lesão hepática têm prognóstico reservado a ruim (RICHARDSON, 2000).

### 8.1.2 Meloxicam

O meloxicam é um analgésico antipirético de uso humano e animal disponível para uso oral (suspensão e comprimidos) ou injetável. O meloxicam é um AINE com seletividade maior sobre a COX-2 do que a COX-1 e tem se mostrado mais seguro em relação aos efeitos adversos quando comparado aos anti-inflamatórios mais antigos (MATHEWS, 2002; SCHULZ, 2013).

O meloxicam é indicado para dores crônicas, osteoartrite em cães e afecções musculoesqueléticas e no pré e pós-cirúrgico (TASAKA, 2006; PAPICH, 2008). O uso do meloxicam deve ser evitado em animais prenhes, lactantes ou com menos de seis semanas de idade (PLUMB, 2002). Alguns autores ainda orientam que o uso desse AINE se restrinja a cães, visto que são poucos os estudos disponíveis sobre a ação desse fármaco no metabolismo dos gatos. Além disso, a margem de segurança do meloxicam para gatos é considerada como estreita pelo próprio fabricante e o tratamento não deve ultrapassar quatro dias consecutivos (LASCELLES et al., 2007), ainda assim, é indicado, sobretudo, para gatos com inflamações e dores musculoesqueléticas crônicas (SPARKES et al., 2010).

O médico veterinário deve estar sempre atento a um possível caso de intoxicação em animais devido ao uso do Meloxicam, por mais que possa não ser tão comum. Podem ocorrer reações gerais como perda de apetite, vômito, diarreia e apatia. Estas reações são geralmente transitórias e tendem a desaparecer com a interrupção ou término do tratamento. No caso de intoxicações, realizar tratamento sintomático (MAXICAM, 2007).

### 8.1.3 Ácido acetilsalicílico

É uma substância presente em medicamentos de venda livre (Aspirina<sup>®</sup>), sendo utilizado em humanos em situações de dor, inflamação e febre. Em medicina veterinária tem aplicações no controle da dor leve a moderada, embora não seja um AINE de eleição para a

analgesia em cães e gatos. Pode ser utilizado também na prevenção do tromboembolismo arterial. Existem dados sugerindo ainda que, a sua administração em doses muito baixas, pode favorecer (a curto e longo prazo) a sobrevivência de cães com anemia hemolítica imunomediada, quando combinada com tratamento com outros fármacos (BSAVA, 2011).

Especificamente sobre os gatos, esses animais têm uma concentração baixa de glicuronil transferase, enzima hepática que conjuga o ácido glicurônico presente na metabolização do ácido acetilsalicílico. Por isso, quando eles recebem a dose recomendada para terapia humana ou de cães, eles acabam apresentando sintomas de intoxicação. Os sintomas clínicos mais comuns são: depressão, anorexia, hemorragia gástrica, vômito, anemia, hepatite, hiperpneia e febre (BERBERT, 2004).

A dose tóxica em gatos está referida como 25 mg/kg/dia, o que é metade do reportado em cães (KHAN, 2010; GFELLER; MESSONIER, 1998; OSWEILER et al., 2011). Em cães, as apresentações na forma de comprimidos simples, não revestidos, aparentam causar maior irritação na mucosa gástrica, em comparação com as formulações gastroresistentes (PLUMB, 2005).

#### 8.1.4 Ibuprofeno

O ibuprofeno faz parte da classe dos derivados do ácido carboxílico e em geral, esta classe de anti-inflamatórios possui propriedades farmacológicas melhores. Inibe a COX-1 e a COX-2, na mesma proporção e de forma irreversível, além de também inibir a ativação e a agregação de neutrófilos, a geração de radicais livres e a liberação de enzimas lisossomais. O ibuprofeno possui baixa margem de segurança em cães, devido à longa meia vida da substância, mesmo em doses terapêuticas, que pode desencadear problemas gastrointestinais e nefrotoxicidade. Aparentemente, os gatos são ainda mais suscetíveis aos efeitos tóxicos deste fármaco devido às particularidades no seu metabolismo fisiológico (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008), sendo comuns acidentes de administração pelo tutor ou exposição acidental através de cães (HANSON; MADDISON, 2008).

#### 8.2 Antimicrobianos

Na Tabela 4 observa-se os casos de exposição animal a antimicrobianos registrados no CIT-RS em 2019.

**Tabela 4** - Casos de exposição animal a antimicrobianos registrados no CIT-RS em 2019.

<b>Antimicrobianos</b>	<b>Cão</b>	<b>Gato</b>	<b>Total</b>	<b>Total de óbitos</b>
Amoxicilina	-	1	1	0
Cefalexina	1	-	1	0
Tetraciclina	1	-	1	0
Outros	1	-	1	0

Fonte: Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019)

### 8.2.1 Amoxicilina

A amoxicilina é classificada como um antibiótico da classe das penicilinas semissintéticas. Juntamente com o clavulanato de potássio, aumenta seu efeito por inibir a  $\beta$ -lactamase e torna os microrganismos sensíveis aos rápidos efeitos bactericidas dos antibióticos (GUARDABASSI; JENSEN; KRUSE, 2009). Amplamente utilizada na Medicina Veterinária (MATOS et al., 2012; GOUVEA et al., 2012), existem relatos de reações farmacodérmicas após sua administração (POSANI et al., 2017). Na literatura, existem poucos dados referentes a intoxicações, porém um caso em gato foi registrado e observado nos dados do Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019).

### 8.2.2 Enrofloxacin

A enrofloxacin pertencente à classe das fluorquinolonas, possui amplo espectro de ação. Apesar de não aparecer nos dados do Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019) é um fármaco relevante a ser tratado no trabalho pois tem sido associado à ocorrência de degeneração retiniana aguda difusa em gatos. As fluorquinolonas apresentam alta afinidade pela melanina e possuem estrutura química similar a compostos que são associados à toxicose do nervo óptico (CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009).

A degeneração retiniana na espécie felina acontece devido à deficiência da proteína ABCG2 pertencente à subfamília G. A função desta proteína é prevenir que substâncias estranhas (incluindo fluorquinolonas fotossensíveis) atravessem a barreira retinossanguínea (LITTLE; RICHARDSON, 2016). Portanto, gatos que recebem doses médias e altas desses fármacos, infusão intravenosa rápida ou tratamento de longo prazo, e gatos que têm taxa de filtração glomerular diminuída ou exposição excessiva à luz durante o tratamento, são mais propensos a desenvolver degeneração retinal aguda e cegueira. Essas manifestações clínicas não foram relatadas no uso de pradofloxacina e marbofloxacina, mas todas as fluorquinolonas devem ser consideradas como potenciais causas de toxicidade retinal em gatos domésticos e devem ser usadas com cautela nas prescrições veterinárias (GELATT et al., 2001; ABRAMS-OGG et al., 2002; FORD et al., 2007; MESSIAS et al., 2008; SANDMEYER; GRAHN, 2008; CAVALCANTE; GOUVÊA; MARQUES, 2009; WHITEHOUSE; VIVIANO, 2015; TROUCHON; LEFEBVRE, 2016).

### 8.3 Pesticidas

Todos os pesticidas apresentam potencial tóxico e podem contaminar todo o ecossistema, bem como alimentos vegetais e animais e seus subprodutos. Para torná-los mais estáveis e populares, substâncias inertes são adicionadas à composição dos pesticidas. Essas substâncias irão agravar a toxicidade potencial desses produtos e aumentar a gravidade dos sintomas clínicos (SPINOSA; XAVIER, 2008). Os casos de pesticidas registrados no CIT-RS em 2019 podem ser vistos na Tabela 5.

**Tabela 5** - Casos de exposição animal a pesticidas registrados no CIT-RS em 2019.

Pesticidas	Cão	Gato	Total	Total de óbitos
Amitraz	5	1	6	0
Carbaril	-	1	1	0
Cipermetrina	3	-	3	0
Clorpirifós	2	-	2	0
Deltametrina	7	1	8	0
Diazinon	1	1	2	0
Diclorvós	1	-	1	0
Fipronil	3	5	8	0
Flumetrina	1	-	1	0
Imidacloprida	2	3	5	0
Permetrina	1	1	2	0
Propoxur	2	-	2	0

Fonte: Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019).

#### 8.3.1 Deltametrina

A deltametrina é um pesticida do grupo dos piretroides muito utilizada como ectoparasiticida na veterinária em várias formas de aplicação tópica, como banho,

spray, solução para aplicação no dorso e coleira. O uso do colar de deltametrina gera uma distribuição tópica e, no geral, sem absorção sistêmica.

A coleira impregnada com deltametrina a 4% (CD4%) é utilizada tanto no controle de carrapatos e quanto contra as picadas dos flebótomos transmissores da Leishmaniose visceral canina. O uso da CD4% apresenta eficiência no combate ao vetor e demonstra ser um método seguro.

Quando intoxicados por esse agente, os animais costumam apresentar sinais clínicos como: salivação, vômito, tremor, broncoespasmo, alterações cardiovasculares, fraqueza muscular, hipotermia ou hipertermia, convulsões e morte dependendo da dose. O diagnóstico é baseado na anamnese e nos sintomas clínicos do animal. O tratamento é de suporte e baseado nos sintomas clínicos.

### 8.3.2 Amitraz

O amitraz é um pesticida comumente utilizado contra ectoparasitas de animais domésticos. A maior aplicabilidade deste pesticida é o tratamento das sarnas demodécicas generalizadas em cães. Na maioria das vezes, as intoxicações são acidentais e mais comuns nos cães. Existem poucos estudos a respeito do mecanismo de ação deste pesticida, considerado moderadamente tóxico (MELO; OLIVEIRA; LAGO, 2002).

Os banhos acaricidas e a exposição e contato da pele com o produto são a fonte de intoxicação mais comum, mas podem ocorrer intoxicações também pela ingestão de água do banho carrapaticida/acaricida (JONES, 1990). Após o início dos sinais clínicos, o curso da intoxicação é agudo com duração de poucas horas, sendo observado vômito, anorexia, bradicardia, bradipneia, ataxia, letargia, depressão, hipotensão arterial, vasoconstrição periférica, hipotermia, sonolência, midríase, depressão respiratória, poliúria e hiperglicemia. A aplicação tópica do dobro da dose normal de amitraz em cães provoca hiperglicemia e inibe a liberação de insulina (JONES, 1990).

Para o tratamento da intoxicação com amitraz, é indicado o uso de antagonistas alfa-2-adrenérgicos, como o cloridrato de ioimbina e o atipamezol, que podem ser utilizados para reverter alguns dos sinais clínicos. Agentes eméticos não devem ser administrados devido ao risco de aspiração de conteúdo estomacal, mas a lavagem gástrica é recomendada.

Os cães intoxicados devem ser mantidos em ambiente tranquilo, principalmente nas primeiras 24 horas. Em caso de suspeita de contaminação dermal, o animal deve ser banhado com água morna e sabão para remoção de resíduos do produto. De acordo com Jones (1990) e Richardson (2006), o prognóstico é reservado a bom, e a maioria dos animais se recupera entre 24 e 72 horas, de acordo com a resposta do animal nas primeiras horas da terapia.

### 8.3.3 Permetrina

A permetrina é amplamente utilizada em produtos de controle de pulgas e carrapatos de animais. A maioria das intoxicações por piretroides em cães e gatos é causada pela ingestão acidental de inseticidas domésticos ou pela administração inadequada de produtos que controlam pulgas e carrapatos. Nesse caso, pode ocorrer intoxicação acidental devido a altas doses. Os gatos são particularmente suscetíveis à intoxicação, devido à extrapolação das doses, em que indivíduos menores tendem a receber doses maiores. Estas preparações podem ser mistas quanto aos princípios tóxicos ou conter compostos repelentes de insetos relacionados, que podem apresentar efeitos sinérgicos e/ou adversos, tornando cada vez mais frequente as intoxicações por piretroides em animais (VALENTINE, 1990; DORMAN; BEASLEY, 1991; DROBATZ, 1990).

Além disso, os piretroides sofrem biotransformação por oxidação ou glicuronidação e, portanto, devido à capacidade reduzida desta última em gatos, pode ocorrer acúmulo de metabólitos. Após a aplicação da emulsão spot-on, ingestão oral ou inalação, o piretroide lipofílico será rapidamente absorvido, afetando principalmente o sistema nervoso periférico e central. Devido a essa característica, podem passar facilmente pela barreira hematoencefálica. Estes pesticidas alteram reversivelmente a função dos canais de sódio nos axônios a uma certa distância, prolongando assim sua condutância e causando disparos repetitivos de fibras nervosas. Além disso, em comparação com outras espécies, as enzimas hidrolíticas que degradam os piretroides têm uma taxa de hidrólise mais lenta em gatos, aumentando mais ainda suscetibilidade desses animais (MELO; OLIVEIRA; LAGO, 2002; DYMOND; SWIFT, 2008; GRAVE; BOAG, 2010).

Devido ao uso inapropriado da permetrina em gatos, em que os produtos antiparasitários de cães são aplicados diretamente em felinos e também devido à falta de alerta quanto à toxicidade nos rótulos de produtos comercialmente disponíveis, muitos casos

de intoxicação e óbito ocorrem em diversos países, principalmente por formulações do tipo spot-on. Em alguns casos a exposição ocorre ainda através do contato secundário, ou seja, quando o produto é aplicado no cão, o qual o gato tem contato direto ou indireto. Um mL de permetrina a 45% aplicada dermicamente a um gato de 4,5 kg pode resultar em toxicose com risco de vida (SUTTON; BATES; CAMPBELL, 2007; DYMOND; SWIFT, 2008; LINNETT, 2008; BOLAND; ANGLES, 2010; GRAVE; BOAG 2010; MALIK et al., 2010; DeGROOT, 2014; CECCHERINI et al., 2015).

O tratamento dessas intoxicações é basicamente de suporte e descontaminação externa. No caso de contato recente com a pele, os gatos assintomáticos devem ser banhados com detergente ou shampoo neutro e água morna. Evite usar água muito quente, pois aumentará a perfusão e a absorção da substância (LITTLE; RICHARDSON, 2016).

No caso de animais que cheguem sintomáticos ao atendimento, o médico veterinário deve sempre priorizar estabilizar o quadro clínico antes da realização do banho, que pode descompensar ainda mais o quadro clínico do animal (MANOEL, 2008). É muito importante monitorar a temperatura durante a internação para que não haja hipotermia após o banho, o que poderia agravar o estado clínico (GRACE, 2012). Nos casos onde a ingestão tenha sido recente, podem ser utilizados agentes eméticos ou optar pela realização de lavagem gástrica e, após isso, utilizar carvão ativado (ANDRADE, 2008).

O suporte específico ao felino nesses casos se dá principalmente pelo controle das convulsões e distúrbios musculares (GRACE, 2012; LITTLE; RICHARDSON, 2016). A hospitalização em ambiente calmo e escuro auxilia na recuperação do animal, que em geral se dá em 24 a 72 horas da exposição. O prognóstico é normalmente favorável e os óbitos ocorrem em cerca de 10% dos casos graves (GRACE, 2012; LITTLE; RICHARDSON, 2016).

## 8.4 Antiparasitários

### 8.4.1 Lactonas macrocíclicas

Os agentes parasitários macrocíclicos, como ivermectina, selamectina, moxidectina e milbemicina, costumam ser utilizados como antiparasitários na Medicina Veterinária e apresentam uma boa margem de segurança em pequenos animais, exceto em raças de cães já

abordadas anteriormente com mutação no gene MDR1(ABCB1). Em cães de outras raças e gatos uma possível toxicidade aconteceria apenas em casos de erro da dosagem terapêutica. A boa margem de segurança pode ser observada na Tabela 6, em que poucos casos e fármacos foram registrados no Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019). Não há antídoto específico para esses casos, porém a maioria dos animais se recupera completamente com prescrição de tratamento de suporte adequado (MEALEY, 2006).

Esses antiparasitários são lipossolúveis e isso favorece a deposição do fármaco no local da aplicação subcutânea ou dérmica, aumentando o tempo de permanência no organismo do animal. Avermectinas e milbemicinas devem ser evitadas em lactantes, pois são eliminadas pela glândula mamária (ALMEIDA; AYRES, 2006).

A ivermectina, que pertence ao grupo das avermectinas, é usada tanto para o combate de ectoparasitas quanto para o de endoparasitas. Este fármaco é facilmente adquirido e administrado por tutores de animais, por tratar-se de um produto de baixo custo, sem necessidade de prescrição médica veterinária. Em relação à dose tóxica letal, a maioria dos cães tolera até 2,5 mg/kg de ivermectina, exceto cães das raça beagle (80 mg/kg), collie e sheepdog (0,1 mg/kg) (MEALEY, 2006). Se tratando das raças predispostas à intoxicação, estudos mostraram que o uso tópico de 40 mg/kg de selamectina não causaram toxicose nesses cães (HOVDA; HOOSER, 2002). Os gatos toleram entre 0,5 a 1,3 mg/kg via oral ou subcutânea de ivermectina e 6 mg/kg de selamectina pour-on. Sendo assim, em felinos a intoxicação ocorre devido à extrapolação da dose terapêutica preconizada, visto que muitas formulações comercialmente disponíveis são destinadas a animais de grande porte, podendo ocorrer também casos de intoxicação devido à sensibilidade individual ao fármaco (ODUNAYO; KERL, 2012).

Os sinais clínicos de intoxicação, quando a substância for administrada por via oral, podem ser observados em 24h e consistem em: ataxia, hipotermia, desorientação, midríase, hiperestesia, tremores, depressão, paralisia, ausência dos reflexos pupilares, cegueira, bradicardia, pulso fraco e, em casos graves, coma, hipotermia e morte (PIMPÃO et al., 2005). O quadro de intoxicação pode ser revertido com tratamento sintomático e de suporte, além da associação de múltiplas doses de carvão ativado. Porém, o período de recuperação pode ser

prolongado (MORADOR, 2011). O diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento da intoxicação.

**Tabela 6** - Casos de exposição animal a antiparasitários registrados no CIT-RS em 2019.

<b>Antiparasitários</b>	<b>Cão</b>	<b>Gato</b>	<b>Total</b>	<b>Total de óbitos</b>
Ivermectina	4	-	4	0
Pirantel	1	-	1	0
Praziquantel	2	1	3	0

Fonte: Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019).

## 8.5 Anticonvulsivantes

### 8.5.1 Benzodiazepínicos

Este grupo de fármacos está indicado no manejo de convulsões agudas e no *status epilepticus* (BERENDT, 2004). Essa classe é marcada por fármacos lipossolúveis, com alta afinidade por proteínas plasmáticas, atravessando as barreiras hematoencefálica e placentária e a glândula mamária. Por isso, devem ser evitados em animais prenhes e lactantes (CROWELL-DAVIS; MURRAY, 2006; XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008). Os casos registrados no Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019) foram com fármacos benzodiazepínicos.

O diazepam é o benzodiazepínico mais utilizado pelos médicos veterinários em casos de tratamento de emergência de convulsões, sendo comumente administrado por via intravenosa ou retal (PODELL, 2004). Nos gatos, não foi relatado que a injeção de diazepam cause necrose hepática, como observado com a utilização oral desse fármaco (SMITH; DEWEY, 2009).

Dentre os benzodiazepínicos, o clonazepam (Rivotril<sup>®</sup>) é tido como comumente envolvido em casos de toxicoses em cães na literatura, o que não foi observado nos registros do CIT-RS em 2019 e consta a seguir na Tabela 7. Os sinais clínicos manifestados nessa

intoxicação são: depressão do SNC, que pode evoluir para estados de inconsciência ou coma, diminuição de reflexos e polifagia (CROWELL-DAVIS; MURRAY, 2006).

O tratamento preconizado em casos de superdosagem ou intoxicação é a descontaminação através de lavagem gástrica, ou a administração de flumazenil (antagonista) associado com medidas de suporte (CROWELL-DAVIS; MURRAY, 2006). A cimetidina também tem demonstrado eficiência na diminuição do metabolismo dos benzodiazepínicos (PLUMB, 2002).

**Tabela 7** - Casos de exposição animal a anticonvulsivantes registrados no CIT-RS em 2019.

<b>Anticonvulsivantes</b>	<b>Cão</b>	<b>Gato</b>	<b>Total</b>	<b>Total de óbitos</b>
Bromazepam	1	-	1	0
Clonazepam	1	-	1	0

Fonte: Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019).

#### 8.5.2 Brometo de potássio

O brometo de potássio é um anticonvulsivante de 1<sup>a</sup> geração comumente utilizado, sendo uma opção em tratamentos sem sucesso com fenobarbital, para uso único ou em associação. Esse fármaco não é recomendado para gatos devido à sua alta incidência de reações adversas, especialmente doença alérgica severa nos brônquios, que pode ser fatal (DEWEY, 2006; BOOTHE; GEORGE; COUCH, 2002). Os efeitos adversos, em cães, incluem vômito, sedação, fraqueza, poliúria, polidipsia e polifagia. O vômito ocorre por irritação gástrica. Por esse motivo, é recomendado que o brometo seja administrado ao animal juntamente com a comida (PODELL, 2013).

## 9 CONCLUSÕES

Através desta revisão de literatura e dos capítulos trabalhados e apresentados na mesma, ficam disponíveis para consulta de médicos veterinários os dados de alguns dos principais fármacos com potencial tóxico e prevalência de casos clínicos na rotina da clínica veterinária de pequenos animais e nos registros do Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS (SEBBEN; LESSA, 2019). Também ficam disponíveis os sinais clínicos indicativos de cada intoxicação e quais seriam as práticas de manejo mais adequadas a serem preconizadas pelo profissional.

Os agentes causadores de intoxicações em pequenos animais apresentam dados heterogêneos, sendo influenciados pela região onde os animais e tutores residem e/ou outros fatores. Além disso, alguns mecanismos de ação de alguns fármacos ainda apresentam poucos estudos para que os médicos veterinários possam optar pelo tratamento mais adequado. Isso destaca a necessidade de manter os estudos e dados desta área atualizados em prol de minimizar e prevenir a ocorrência de casos e mortes.

## REFERÊNCIAS

- ABRAMS-OGG, A.; HOLMBERG, D.L.; QUINN, R.F.; KELLER, C. Blindness now attributed to enrofloxacin therapy in a previously reported case of a cat with acromegaly treated by cryohypophysectomy. **The Canadian Veterinary Journal**, v.43, n.1, p.53-54, 2002.
- ABREU, B.A.; SILVA, D.A. 2014. Drogas relacionadas a casos de intoxicações em cães. **Acta Biomedica Brasiliensia**. 5: 71-78.
- ALLEN, A.L. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. **Canadian Veterinary Journal**, v.44, n.6, p.509-510, 2003.
- ALMEIDA, M.A.O.; AYRES, M.M.M. Agentes antinematódeos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 535-550.
- AMORIM, Angélica Rodrigues de et al. O uso irracional de medicamentos veterinários: uma análise prospectiva. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Ambiental**, Fortaleza, v. 14, n. 2, p. 196-205, abr./jun. 2020.
- ANDRADE, S. F. Terapêutica das Intoxicações: Parasiticidas, Inseticidas e Pesticidas. In: ANDRADE, S. F.; **Manual da Terapêutica Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 21, p. 631-645.
- ANDRADE, S. F.; NOGUEIRA, R. M. B. **Toxicologia veterinária**. São Paulo: Roca, 2011. P. 243- 272.
- ANJOS, T.M.; BRITO, H.F.V. 2009. Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas. **MedVet - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**. 7(23); p. 554-567, 2009. Disponível em: <<https://silo.tips/download/terapeutica-felina-diferenas-farmacologicas-e-fisiologicas>>. Acesso em 08 out. 2021.
- BAGOTT, JD. Distribuição, metabolismo e eliminação das drogas no organismo. In: Booth, NH; MacDonald, LE, editores. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- BERBERT, L.R.H.; Efeitos colaterais de antiinflamatórios não esteroides em cães e gatos. 2004, **PubVet**, v. 6 No. 01 p. Art. 1264 – 1269 (2012). Disponível em: <<https://www.pubvet.com.br/artigo/862/efeitos-colaterais-de-antiinflamatoacuterios-natildeo-esteroacutidesnbspem-catildees-e-gatos>>. Acesso em 25 out. 2021.
- BERENDT, M. Epilepsy. In: VITE, C.H. (Ed.). **Braund's clinical neurology in small animals: localization, diagnosis and treatment**. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2004.
- BERNY, P.; CALONI, F.; CROUBELS, S.; SACHANA, M.; VANDERBOUCKE, V.; DAVANZO, F.; GUITART, R. 2010. **Animal poisoning in Europe**. Part 2: companion animals. *Veterinary Journal*. 183: 255-259.

- BISCHOFF, K.; MUKAI, M. Toxicity of over-the-counter drugs. In: GUPTA, R. C. **Veterinary Toxicology – Basic and Clinical Principles**. 2. ed. Elsevier, 2012. p. 443-468.
- BOLAND, L.A.; ANGLES, J.M. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, n.2, p.61-71, 2010.
- BOOTHE, D.M.; GEORGE, K.L.; COUCH, P. Disposition and clinical use of bromide in cats. **J Am Vet Med Assoc**. 2002, 221(8), p. 1131–1135.
- BOOTHE, DM. Drug therapy in cats: mechanisms and avoidance of adverse drug reactions. **J Am Vet Med Assoc** 1990; 196(8): 1297-305.
- BREATHNACH, R. Abordagem para Toxicologia. In: CHANDLER, E. A.; GASKEL, C. J.; GASKEL, R. M. **Clínica Terapêutica em Felinos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006, cap. 4, p. 32-40.
- BSAVA. **Small Animal Formulary**, 7th edition. British Small Animal Veterinary Association, 2011.
- CARLIN, A.; ALFIREVIC, Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**; 22(5):801-23; 2008. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693408000837>>. Acesso em 06 out. 2021.
- CAVALCANTE, L. F. H.; MARQUES, J. M. V.; GOUVÊA, A. S.; CONTESINI, E. A. Intoxicação por carprofeno em cães – artigo de revisão. *Revista da FZVA, Uruguaiana*, v.15, n.1, p.160-171, 2008.
- CAVALCANTE, L.F.H.; GOUVÊA, A.S.; MARQUES, J.M.V. Degeneração retiniana em gatos associada ao uso de enrofloxacin – artigo de revisão. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.3, n.2, p.62-68, 2009.
- CECCHERINI, G.; PERONDI, F.; LIPPI, I.; GRAZIA, G.; MARCHETTI, V. Intravenous lipid emulsion and dexmedetomidine for treatment of feline permethrin intoxication: a report from 4 cases. **Open Veterinary Journal**, v.5, n.2, p.113-121, 2015.
- CROWELL-DAVIS, S.L.; MURRAY, T. **Veterinary Psicopharmacology**. Iowa: Blackwell Publishing, 2006, 277p.
- DAVIDSON, AP. Approaches to reducing neonatal mortality in dogs. Ithaca, NY: IVIS, 2003. Disponível em <<http://www.ivis.org/puppies>>. Acesso em 06 out. 2021.
- DEGROOT, W.D. Intravenous lipid emulsion for treating permethrin toxicosis in a cat. **The Canadian Veterinary Journal**, v.55, n.1, p.1253-1254, 2014.
- DEWEY, C.W. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**. 2006, 36(5), p. 1107–1127, vii. 31.
- DORMAN, D.C.; BEASLEY, V. R. Neurotoxicology of pyrethrin and the pyrethroid insecticides. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 33, n. 3, p. 238-243, 1991.

DOWLING, P. M. Myths and truths about controlling pain and inflammation in horses. **Horses Breeders and Owners Conference Proceedings – Controlling Pain and Inflammation in Horses**. 1997. Disponível em: <[www.agric.gov.ab.ca/levestock/horses/hbo9701.html](http://www.agric.gov.ab.ca/levestock/horses/hbo9701.html)>. Acesso dia: 06 out. 2021.

DROBATZ, K. J. Clinical approach to toxicities. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 24, n. 6, p. 1123-1138, 1994.

DYMOND, N.L.; SWIFT, I.M. Permethrin toxicity in cats: a retrospective study of 20 cases. **Australian Veterinary Journal**, v.86, n.6, p.219-223, 2008.

EL BAHRI, L.; LARIVIERE, N. N-Acetylcysteine. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v.25, p.276-278, 2003.

FORD, M.M.; DUBIELZIG, R.R.; GIULIANO, E.A.; MOORE, C.P.; NARFSTRÖM KL. Ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.68, n.2, p.190-202, 2007.

GELATT, K.N.; VAN DER WOERDT A.; ANDREW, S.E.; BROOKS, D.E.; BIROS, D.J.; DENIS, H.M.; CUTLER, T.J. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, n.2, p.99-106, 2001.

GFELLER, R.; MESSONIER, S. **Handbook of small animal toxicology and poisonings**, 1998. USA.: Mosby Inc.

GFELLER, R.; MESSONIER, S. **Manual de toxicologia e envenenamento em pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2006. 376 p.

GOUVEA, A. S.; AGUIAR, J.; MUCILLO, M.; STEDILE, R.; YAMAZAKI, P. H.; GONZALEZ, P. C.; VELASQUE, A. G.; ALIEVI, M. M.; BECK, C. A. C. 2012. Tracheal foreign body in dog. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 64, 759-762.

GRACE, S. F. Toxicoses. In: SCHMELTZER, L. E.; NORSWORTHY, G. D. **Nurshing the Feline Patient**. Texas: Wiley-Blackwell, 2012, cap. 29, p. 208-211.

GRAVE, T.W.; BOAG, A.K. Feline toxicological emergencies: when to suspect and what to do. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, n.11, p.849-860, 2010.

GUARDABASSI, L.; JENSEN, L. B.; KRUSE, H. 2009. **Guia de antimicrobianos em veterinária**. Artmed Editora, Porto Alegre.

HANSE, D.T. 2006. Prevalência de intoxicação de cães e gatos em Curitiba. 72f. Curitiba, PR. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná.

HANSON, P.D.; MADDISON, J.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: HANSON, P.D.; MADDISON, J.E. **Small Animal Clinical Farmacology**, 2008, p.287-308.

HOSGOOD, G.; HOSKINS, JD. Anaesthesia and pain management. In: Hosgood G, Hoskins JD. (Ed.). **Small animal medicine and surgery**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998. p.18-40.

HOVDA, L.R.; HOOSER, S.B. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. **Small Animal Practice**, v. 32, 2002, p. 455-467.

JONES, RL. Special considerations for appropriate antimicrobial therapy in neonates. **Vet Clin North Am: Small Anim Pract**, v.17, p.577-602, 1987.

JONES, RL. Xylenelamitraz: a pharmacologic review and profile. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 35, n. 5, p. 446-448, 1990.

JOHNSTON, S. D.; KUSTRITZ, M. V. R.; OLSON, P.N.S. **Canine and feline theriogenology**. 1. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001, p. 206-224.

KHAN, S.A. Toxicities from over-the-counter drugs; Toxicities from prescription drugs, **The Merck Veterinary manual**, ed. 10, 2010. USA.: MERCK & CO., INC.

LASCELLES, B.D.; COURT, M.H.; HARDIE, E.M.; ROBERTSON, S.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.34, n.4, p.228-250, 2007.

LINNETT, P.J. Permethrin toxicosis in cats. **Australian Veterinary Journal**, v.86, n.1-2, p.32-35, 2008.

LITTLE, S. E.; RICHARDSON, J. A. Toxicologia. In: LITTLE, S. E. **O gato: medicina interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. P. 880-899.

LUNN, K. F. The kidney in critically ill small animals. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, p. 727-744, 2011.

MACINTIRE,DK. Pediatric intensive care. **Vet Clin North Am: Small Anim Pract**, v.29, p.971-988, 1999.

MADDISON, J. E. Considerações especiais na terapêutica felina. In: CHANDLER, E. A.; GASKEL, C. J.; GASKEL, R. M. **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006, cap. 1, p. 3-9.

MALIK, R.; WARD, M.P.; SEAVERS, A.; FAWCETT, A.; BELL, E.; GOVENDIR, M.; PAGE, S. Permethrin spot-on intoxication of cats Literature review and survey of veterinary practitioners in Australia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, n.1, p.5-14, 2010.

MANOEL, C.S. 2008. Como lidar com os principais agentes intoxicantes na rotina de atendimento emergencial de pequenos animais. In: Santos M.M.; Fragata F.S. (Eds). **Emergência e terapia intensiva veterinária em pequenos animais: bases para o atendimento hospitalar**. São Paulo: Roca, p.492-588.

MARTINS, D.B.; SAMPAIO, A.B.; ROSSATO, C.K.; SILVA, A.A., KRAMMES, R.. Intoxicação por aceturato de diminazeno em cães: O que é preciso saber? **Ver. Ciência e Tecnologia**. Rio Grande do Sul, v.1, n.1, p.29-39, 2015.

MATHEWS, KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**. 2002; 12(2):89- 97. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1435-6935.2002.00007.x>>. Acesso em 08 out. 2021.

MATOS, C. B.; MADRID, I. M.; SANTIN, R.; AZAMBUJA, R. H.; SCHUCH, I.; MEIRELES, M. C. A.; CLEFF, M. B. 2012. Multifactorial dermatitis in a dog. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 64, 1478-1482.

MAXICAM: comprimidos. Responsável técnico Sandra Barioni Toma. Cravinhos: Ourofino Saúde Animal Ltda., 2007. Disponível em:  
<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:mQtT2UI0VOwJ:https://www.ourofino.com/produtos/anti-inflamatorios-e-analgescicos/maxicam/44/+&cd=6&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 6 out. 2021.

MEALEY, K. L. Ivermectin: macrolide antiparasitic agents. In: PETERSON, M. **Small animal toxicology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. SAUNDERS, 2006. cap. 51, p. 785-794.

MEDEIROS, R.J.; MONTEIRO F.O.; SILVA G.C.; NASCIMENTO JUNIOR A. 2009. Casos de intoxicações exógenas em cães e gatos atendidos na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense durante o período de 2002 a 2008. **Ciência Rural**. 39: 2105-2110.

MELO, M. M.; OLIVEIRA, N. J. F. de; LAGO, L. A. Intoxicações causadas por pesticidas em cães e gatos. Parte II: amitraz, estriçnina, fluoracetado de sódio e fluoracetamida, rodenticidas anticoagulantes e avermectinas. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 5, n. 3, p. 259-267, 1 dez. 2002.

MEROLA, V.; DUNAYER E. The 10 most common toxicoses in cats. **Veterinary Medicine**, v.101, n.6 p.339-342, 2006.

MESSIAS, A.; GEKELER, F.; WEGENER, A.; DIETZ, K.; KOHLER, K.; ZRENNER, E. Retinal safety of a new fluoroquinolone, pradofloxacin, in cats: assessment with electroretinography. **Documenta Ophthalmologica**, v 116, n.3, p.177-191, 2008.

MICHELIN, A. F.; FERREIRA, A. A. P.; BITAR, V. G.; LOPES, L. C. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. *Revista Científica de Medicina, Campinas*, v. 15, n. 4, p. 321-332, 2006.

MINOVICH, FG. Neonatologia felina. In: Gobello, C. **Temas de reproducción de caninos y felinos por autores latinoamericanos**. 2. ed. Buenos Aires: Gráfica Latina, 2004. p.129-149.

MORADOR, R.S. Intoxicação por Lactonas Macroclícas em Cães e Gatos. p.1- 19, 2011.

MUHAMMAD, G.; ABDUL, J.; KHAN, M.Z.; SAGIB, M. Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. **Veterinary and Human Toxicology**, v.46, n.1, p. 28-29, 2004.

NAGAI, A.; MIYAZAKI, M.; MORITA, T.; FURUBO, S.; KIZAWA, K.; FUKUMOTO, H.; SANZEN, T.; HAYAKAWA, H.; KAWAMURA, Y. Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. **J. Toxicol. Sci.**, Sapporo, v. 27, n.3, p. 219-288. 2002. Disponível em:  
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12238145/>>. Acesso em 25 out. 2021.

ODUNAYO, A., KERL. M., Ivermectin Toxicosis in Dogs. **Clinician's Brief**, 2012, p. 63-66.

OLIVEIRA, P.; OLIVEIRA, J.; COLAÇO, A. Recolha e envio de amostras biológicas para o diagnóstico de intoxicações em carnívoros domésticos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Portugal, v. 544, n. 97, p. 161-169, 2002.

OSWEILER, G.D.; HOVDA, L.R.; BRUTLAG, A.G.; Lee, J.A. **Blackwell's FiveMinute Veterinary Consult Clinical Companion: Small Animal Toxicology**, 2011. USA.: WileyBlackwell.

PAPICH, M. G.; DAVIS, L. E. Drug therapy during pregnancy and in the neonate. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 525-538, May 1986.

PAPICH, M. G. Saunders handbook of veterinary drugs. 2th Edition. Missouri: Sauderns, p 740, 2008.

PIMPÃO, C.T.;ROCHA, R.M.V.M.; SCHAEFER, R.,;WOUK, A.F.P.F.; CIRIO, F.M.; BENATO, E.M.; GURGEL, L.G.A.; FRONCZAC, M.A. Evaluation of Ivermectin Toxicosis in Dogs. **Revista Acadêmica**, Curitiba, 2005. p. 19-24.

PLUMB, D.C. **Veterinary Drug Handbook**. 4 ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. 1436p.

PLUMB, D.C. Drugs in neonates: principles and guesses. In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, Lexington, KY, 2004. p.307-314.

PLUMB, D.C. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**, ed. 5, 2005. USA.: Wiley-Blackwell.

PODELL, M. (2004). Seizures. In: PLATT, S.R.; OLBY, N.J. (Eds.). **BSAVA Manual of canine and feline neurology**. 3.ed. Oxford: Blackwell Publishers, p.97-112.

PODELL, M. (2013). Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. **Topics in Companion Animal Medicine**, 28(2), p. 59-66.

POPPENGA, R.H.; OEHME, F.W. Pesticide Use and Associated Morbidity and Mortality in Veterinary Medicine. In: DOULL, J.; HODGSON, E.; MAIBACH, H.; REITER, L.; LITTER, L.; ROSS, J.; JR SLIKKER, W.; VAN HEMMEN, J. **Haye's Handbook of Pesticide Toxicology**. 3 ed. New York: Elsevier, 2010, p. 258-298.

POSANI, M. Y. H.; PALUDETTI, M.; PEREIRA, C. S.; GALATI, L. H. H.; BRUNETTO, M. A, 2017. Drug reaction caudes by clavulanate amoxicillin in dog: Report of two dogs. **MOJ Toxicology**, 6, 00066.

REBUELTO, M.; LOZA, M. E. Antibiotic Treatment of Dogs and Cats during Pregnancy. **Veterinary Medicine International**. v. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.4061/2010/385640>>. Acesso em 20 out. 2021.

RICHARDSON, J.A. Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v.10, p.285-291, 2000.

RICHARDSON, J. A. Amitraz. In: PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. **Small Animal Toxicology**. 2.ed. Saint Louis: Saunders, 2006, p. 559-660.

- RIVIERE, J. E.; MARTIN-JIMENEZ, T.; SUNDLOF, S. F.; CRAIGMILL, A. L. Interspecies allometric analysis of the comparative pharmacokinetics of 44 drugs across veterinary and laboratory animal species. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda, v. 20, n. 6, p. 453–463, 1997.
- RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 9.ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2009. 1524 p.
- ROOT-KUSTRITZ, MV. Common disorders of the small animal neonate. In: Annual Conference of the Society for Theriogenology, 2004, Lexington, KY. Proceedings ... Lexington, KY: Society for Theriogenology, 2004. p.316-323.
- SANDHU, J. S. Renal effects of selective cyclo-oxygenase–2 (COX-2) inhibitors. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, New Delhi, v. 4, n. 1, p. 18-20, 2003.
- SANDMEYER, L.S.; GRAHN, B.H. Diagnostic Ophthalmology Ophthalmologie diagnostique. **Canadian Veterinary Journal**, v.49, p. 1141-1142, 2008.
- SANT'ANA, M.G. Aspectos toxicológicos da intoxicação por paracetamol em felinos. **Cães & Gatos**, São Paulo, n.125, p.55-56, 2009.
- SARASOLA, P.; JERNIGAN, A. D.; WALKER, D. K.; CASTLEDINE, J.; SMITH, D. G.; ROWAN, T. G. Pharmacokinetics of selamectin following intravenous, oral and topical administration in cats and dogs. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 25, n. 4, p. 265-272, 2002.
- SCHULZ, KS. Diseases of the joints. In: Fossum TW. (Ed). *Small Animal Surgery*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2013; 1215-1374.
- SEBBEN, V. C; LESSA, C. A. S. Relatório Anual com Dados de Atendimento do CIT-RS, 2019. Disponível em: <[https://drive.google.com/file/d/1bA49pURLLZeGRxk4vkCQbXjZ\\_OttTRIH/view](https://drive.google.com/file/d/1bA49pURLLZeGRxk4vkCQbXjZ_OttTRIH/view)>. Acesso em 08 out. 2021.
- SÉGUIN, B. Feline injection site sarcomas. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 32, n. 4, p. 983-995, 2002.
- SELLON, R.K. Acetaminophen. In: PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. **Small Animal Toxicology**. Toronto: WB Saunders, 2001. p. 388–395.
- SILVA, L. C. G. Parâmetros clínicos, hemogasométricos e radiográficos para avaliação respiratória de neonato caninos nascidos em eutocia ou cesariana eletiva. Tese de Mestrado - Universidade de São Paulo, 75 f. 2008.
- SMITH, B. K.; DEWEY, C.W. The seizuring cat. Diagnostic work-up and therapy. **J Feline Med Surg**, 2009;11(5), p. 385–394.
- SPARKES, A.H.; HEIENE, R.; LASCELLES, B.D.X.; MALIK, R.; SAMPIETRO, L.R.; ROBERTSON, S. ISFM and AAFP Consensus Guidelines: Long-Term use of NSAIDs in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2010; 12(7):521-538. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1016/j.jfms.2010.05.004>>. Acesso em 08 out. 2021.

SOUZA, HJM. **Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina**. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2003.

SOUZA, HJ.; AMORIM, FV. Terapêutica Felina: Cuidado com o uso de fármacos em gatos. In: Andrade, SF, editor. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 2nd ed. São Paulo: Roca. 2002. p. 557-68.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária**. 2 ed. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. 1999. p. 212-226.

SPINOSA, HS; GÓRNIK, SL; NETO, JP. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. 1st ed. São Paulo: Manole, 2008

SPINOSA, H. S.; XAVIER, F. G.; Considerações gerais sobre os praguicidas. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. São Paulo: Manole, 2008, cap. 9, p. 255-266.

STEENBERGEN, V. Acetaminophen and cats: a dangerous combination. **Veterinary technician**. p.43-45, 2003. Disponível em: <[https://www.aspcapro.org/sites/default/files/a-vettech\\_0103.pdf](https://www.aspcapro.org/sites/default/files/a-vettech_0103.pdf)>. Acesso em 14 out. 2021.

STOKES, J. E.; FORRESTER, S. D. New and unusual causes of acute renal failure in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 34, n. 4, p. 909-922, 2004.

STURGESS, K. Enfermedades Infecciosas de Cachorros Jóvenes y Gatitos. In: England GCW, Simpson GM, Harvey MJ. **Manual de reproducción y neonatología en pequeños animales**. Barcelona: Romanyà/Valls, 2000. p.215-224.

SUTTON, N.M.; BATES, N.; CAMPBELL, A. Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.9, n.4, p.335-339, 2007.

TALCOTT, P.A. Nonsteroidal Antiinflammatories. In: PETERSON, M.E., TALCOTT, P.A. **Small Animal Toxicology**. 2 ed. Saint Louis: Saunders, 2006, p. 902-928.

TASAKA, A.C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, 2006, p. 256-271.

TROUCHON, T.; LEFEBVRE, S. A Review of Enrofloxacin for Veterinary Use. **Journal of Veterinary Medicine**, v.6, n.2, p.40-58, 2016.

VALENTINE, W. M. Pyrethrin and pyrethroid insecticides. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 375-381, 1990.

XAVIER, F.G.; MARUO, V.M.; SPINOSA, H.S. Toxicologia dos Medicamentos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada a Medicina Veterinária**. São Paulo: Manole, 2008, p. 177-133.

WHITEHOUSE, W.; VIVIANO, K. Update in feline therapeutics: clinical use of 10 emerging therapies. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, n.3, p.220-234, 2015.

ZANG L.; SCHEER, RB.; ARAUJO, ACP De.; FERREIRA, MP. A Retrospective Study of Small Animal Poisoning at the Veterinary Medical Teaching Hospital from South Region of Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, 2018.

ZIELKE, M.; CARVALHO, L. F.; SALAME, J. P.; BARBOZA, D. V.; GASPAR, L. F. J.; SAMPAIO, L. C. L. Avaliação do uso de fármacos em animais de companhia sem orientação profissional. **Science and Animal Health**, v. 6, n.1, 2018, p. 29-46.