

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

INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS EM FELINOS

Aluna: Marília Cáceres Rocha de Araujo

PORTO ALEGRE

2017/2

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

INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS EM FELINOS

Autora: Marília Cáceres Rocha de Araujo

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária como requisito parcial para a obtenção da Graduação em Medicina Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa

Coorientador: Prof. Régis Adriel Zanette

PORTO ALEGRE

2017/2

É maravilhoso ver um animal, porque o animal não tem qualquer opinião de si próprio.

Ele simplesmente é.

Eckhart Tolle

RESUMO

O número de felinos vem aumentando representativamente nos lares e a expectativa é de que esse número deve ultrapassar o número de cães. O problema inicia na forma dos tutores tratarem estes animais, muitas vezes tratando-os como pequenos cães e não distinguindo cuidados entre as espécies, causando, desta forma, intoxicações nos felinos por falta de conhecimento e de forma não intencional. Entre as intoxicações, a medicamentosa é a mais frequente em felinos, podendo ocorrer pela ingestão acidental ou administração errônea do tutor, que muitas vezes adquire e utiliza medicações sem auxílio de um veterinário. Essas intoxicações, por sua vez, ocorrem principalmente em decorrência do uso de medicamentos de uso exclusivo humano e/ou canino e de remédios antipulgas administrados de forma errada, na dose errada ou na espécie errada. Dito isto, apresenta-se o problema de erro de dose e de administração de medicações proibidas para felinos. Ainda, devemos ressaltar que todo medicamento é potencialmente tóxico, o que distingue a toxicidade da cura é justamente a dose. Outro ponto importante é que a espécie felina não é tão afetada por intoxicações, em números, quanto à canina, mas quando sofrem intoxicações, sofrem consequências mais graves devido às diferenças do seu metabolismo. Tendo em vista elucidar a problemática a respeito dos sinais e da terapêutica utilizada nas intoxicações felinas com determinados fármacos, apresenta-se a seguinte revisão bibliográfica sobre o assunto. Como conclusão, esta pesquisa pôde visualizar os problemas envolvendo felinos e fármacos, além de esclarecer o mecanismo de ação de alguns fármacos no organismo felino de forma a informar a sociedade a respeito dos perigos da má administração de fármacos nesta espécie.

Palavras-chave: Gatos. Intoxicação. Fármaco. Particularidades metabólicas. Terapêutica.

ABSTRACT

The number of felines has increased representatively in homes and the expectation is that this number should exceed the number of dogs. The problem begins in the form of tutors treating these animals, often treating them as small dogs and not distinguishing cares between species, thus causing intoxications in felines due to lack of knowledge and unintentional way. Among poisonings, the drug is the most frequent in felines, and may occur by accidental ingestion or erroneous administration of the guardian, who often acquires and uses medications without the assistance of a veterinarian. These intoxications, in turn, occur mainly as a result of the use of exclusive human and/or canine medication and of wrongly administered anti-flea drugs in the wrong dose or in the wrong species. That said, the problem of dose error and administration of medications forbidden to cats is presented. Still, we must emphasize that every drug is potentially toxic, which distinguishes the toxicity of the cure is precisely the dose. Another important point is that the feline species is not as affected by intoxications in numbers as the canine, but when they undergo poisoning, they suffer more severe consequences due to differences in their metabolism. In order to elucidate the problematic regarding the signs and the therapeutics used in feline intoxications with certain drugs, the following bibliographic review on the subject is presented. As a conclusion, this research was able to visualize the problems involving felines and drugs, as well as to clarify the mechanism of action of some drugs in the feline organism in order to inform society about the dangers of maladministration of drugs in this species.

Keywords: Cats. Intoxication. Drug. Metabolic particularities. Therapeutic.

LISTA DE ABREVIATURAS

AChE – Acetil-colinesterase

AINES – Anti-inflamatórios não esteroidais

ALT – Alanina Transaminase

BID – Duas vezes ao dia

CI – Contraindicado

CIT – Centro de Intoxicação Toxicológica

COX – Ciclo-Oxigenase

DEET – Dietiltoluamida

FA – Fosfatase Alcalina

FIV – Síndrome da Imunodeficiência Felina

GABA – Ácido gama-aminobutírico

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

MAO – Enzima monoamino-oxidase

NAC – N-Acetilcisteína

NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina

NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

SAMe – S-adenosilmetionina

SC – Subcutânea

SID – Uma vez ao dia

SNC – Sistema Nervoso Central

VO – Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 FÁRMACOS E FARMACOCINÉTICA	9
2.1 Absorção	9
2.2 Distribuição	10
2.3 Biotransformação	10
2.4 Excreção	11
3 SUSCETIBILIDADES DO ERITRÓCITO	12
3.1 Oxidação da hemoglobina	12
4 FARMÁCOS	14
4.1 Acetaminofeno	14
4.2 Ácido acetilsalicílico	16
4.3 Outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	17
4.3.1 Fenilbutazona	18
4.3.2 Ibuprofeno	18
4.4 Aminoglicosídeos	19
4.5 Cloranfenicol	20
4.6 Griseofulvina	20
4.7 Quinolonas	21
4.8 Enema à base de fosfato de sódio	22
4.9 Compostos fenólicos	23
4.10 Benzocaína	23
4.11 Benzoato de benzila	24
4.12 Organofosforados	24
4.13 Piretrinas e piretroides	26
5 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O número de gatos vem aumentando nos lares e a expectativa é ultrapassar o número de cães, porém, muitas vezes, esses ainda são tratados como “cães pequenos” pelos seus tutores, os quais acabam intoxicando seus animais, sem intenção, mas por falta de orientação e conhecimento (BREATHNACH, 2006; TREPANIER, 2016; CHANDLER, 1994).

A intoxicação medicamentosa é uma das causas mais frequentes de intoxicação nos pequenos animais, que pode ocorrer pela ingestão acidental ou pela administração do proprietário sem conhecimento prévio, que adquire medicações em farmácias, as quais não solicitam requisições de profissionais. Outra problemática da terapêutica felina é a extrapolação de doses e indicações terapêuticas dos fármacos de outras espécies, em particular o cão. Por estes motivos são relatados tantos casos de intoxicações na clínica de felinos (BREATHNACH, 2006).

Todo medicamento é potencialmente tóxico quando administrado de forma incorreta, por isso é necessário conhecer seu mecanismo de ação, vias de administração e posologia, a fim de reconhecer as manifestações clínicas, assegurando o tratamento adequado e aumentando as chances de recuperação do felino intoxicado (BREATHNACH, 2006; CHANDLER, 1994).

A espécie felina não é tão afetada quanto a canina, pois é mais seletiva; porém, quando intoxicados, as consequências são mais graves, visto que os felinos possuem diferenças fisiológicas relacionadas ao metabolismo, como a deficiência da enzima glicuranyl transferase, responsável pela biotransformação de muitos fármacos, além da maior propensão da hemoglobina do felino em se oxidar, resultando em metahemoglobinemia e corpúsculos de Heinz. Desta maneira, face à relevância e necessidade de um maior cuidado dos felinos quando de sua intoxicação, impõe-se uma análise atualizada sobre o tema em questão (TREPANIER, 2016; BREATHNACH, 2006).

As principais intoxicações medicamentosas em gatos são causadas por medicamentos humanos e antipulgas, as quais ocorrem frequentemente por autolambedura ou por lambar outro animal de sua convivência contendo medicamentos em seu pelo ou pele.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre os principais sinais clínicos e a terapêutica utilizada nas intoxicações pelos seguintes fármacos: paracetamol, ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroidais, aminoglicosídeos, cloranfenicol, griseofulvina, quinolonas, enema à base de fosfato de sódio, compostos fenólicos, benzocaína, benzoato de benzila, organofosforados, permetrina e amitraz.

2 FÁRMACOS E FARMACOCINÉTICA

Os fármacos podem causar dano ao organismo de um animal em virtude de sua farmacocinética; esta estuda as etapas da transformação de um medicamento no organismo do animal (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003).

Deve-se considerar também 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. Caso o animal apresente uma lesão de pele, a medicação aplicada pode ter efeito sistêmico, por exemplo. As medicações *pour-on*, que são consideradas de efeito local, muitas vezes possuem efeito sistêmico no organismo (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003).

É necessário conhecer sobre acumulação e estoque do medicamento, principalmente quando se usa doses repetidas, pois se ultrapassar a saturabilidade, a concentração do medicamento livre pode aumentar, o que gerará efeitos tóxicos (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003).

Os gatos metabolizam os medicamentos de forma diferente dos cães, tendo em vista a deficiência da enzima glicuronil transferase e a formação de meta-hemoglobinemia e corpúsculo 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). Já a formação da meta-hemoglobinemia é justificada pela hemoglobina, que é suscetível à oxidação, pois sua estrutura é diferente, apresentando oito grupos sulfidril reativos, além de sua concentração enzimática ser menor (SAKATE, 2002).

Pode ocorrer erros nas prescrições, visto que muitos medicamentos ainda carecem de protocolos específicos para os gatos. Muitas vezes, as intoxicações ocorrem por causa do tipo de medicamento prescrito, como as cápsulas e comprimidos grandes ou soluções parenterais concentradas (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003).

2.1 Absorção

A absorção do medicamento ocorre de forma que este atravesse todas as barreiras, ou seja, as membranas biológicas, a fim de não causar lesão no organismo do felino, chegando até o sangue. Ocorre biodisponibilidade do medicamento quando ele chega ao sangue sem alteração (FLÓRIO; SOUSA, 2011; FANTONI; CARTOPASSI, 2009).

Os fármacos lipossolúveis são absorvidos mais rapidamente que os hidrossolúveis, pois se dissolvem em gordura, atravessando facilmente a membrana pelo processo de difusão simples. Geralmente a absorção é um processo passivo, porém com alguns fármacos ocorre processo ativo, com ou sem gasto de energia (FLÓRIO; SOUSA, 2011; FANTONI; CARTOPASSI, 2009).

2.2 Distribuição

Depois que ocorre a absorção, o medicamento segue três caminhos: pode ficar livre no sangue; ligar-se a proteínas plasmáticas; ou ser sequestrado para depósito no organismo. Deve-se salientar que apenas na forma livre é distribuída para os tecidos (ANJOS; BRITO, 2009; FANTONI; CARTOPASSI, 2009; MACY, 1994).

2.3 Biotransformação

A função da metabolização do fármaco é poder eliminá-lo, transformando-o de lipossolúvel para hidrossolúvel, uma vez que os fármacos hidrossolúveis não têm necessidade de serem metabolizados, visto que são excretados sem alteração significativa pela urina (ANJOS; BRITO, 2009; FANTONI; CARTOPASSI, 2009; SPINOSA; GÓRNIK; PALERMO NETO, 2008; BAGGOT, 1992).

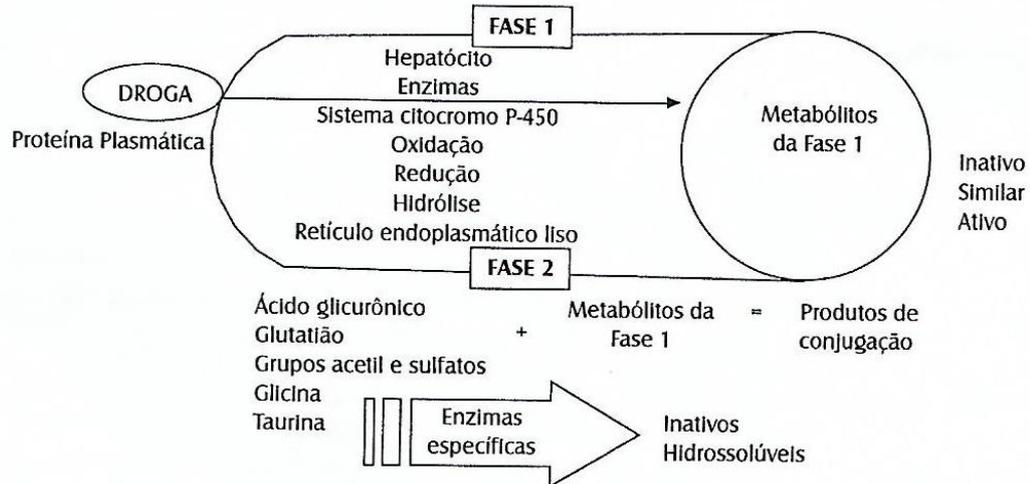
A biotransformação ajuda na eliminação do medicamento, podendo até inativá-lo. Ela forma metabólitos mais polares e menos lipossolúveis (FLÓRIO; SOUSA, 2011; ANJOS; BRITO, 2009; SPINOSA; GÓRNIK; PALERMO NETO, 2008; BAGGOT, 1992).

O metabolismo dos fármacos ocorre em duas fases, como mostra a Figura 1: na fase 1 ocorrem as reações de oxidação, redução e hidrólise e as enzimas localizam-se principalmente no fígado. Para ocorrer a biotransformação nessa fase é necessário haver ação do citocromo P450, responsável pela catalisação das reações; e na fase 2 ocorre a conjugação, processo no qual o medicamento se acopla ao substrato, tornando-se menos tóxico e mais hidrossolúvel (FLÓRIO; SOUSA, 2011; ANJOS; BRITO, 2009; SPINOSA; GÓRNIK; PALERMO NETO, 2008; BAGGOT, 1992).

É mais fácil de identificar as deficiências enzimáticas na fase 2. Não são todos os medicamentos que possuem glicuronato, que é tóxico para os felinos, pois eles possuem deficiência de certas famílias da enzima glicuronil transferase, e quando isso ocorre, a alternativa é realizar a conjugação pela via do sulfato, o qual possui conjugados polares, ou

seja, eliminados pela urina. Os fármacos compostos por grupos OH, COOH, NH₂, HN e SH são susceptíveis à glicuronidação (ANJOS; BRITO, 2009; SPINOSA; GÓRNIK; PALERMO NETO, 2008; BAGGOT, 1992).

Figura1: Seqüência e efeitos biológicos das reações de biotransformação das drogas na fase 1 e 2.



Fonte: Souza (2002, p. 560)

2.4 Excreção

A eliminação dos fármacos pode ocorrer de três formas, principalmente: pelos rins, com a excreção de medicamentos hidrossolúveis; pelo fígado, sendo a bile responsável por essa excreção após a biotransformação; e pelos pulmões, eliminando medicamentos voláteis. Além destas, pode ocorrer eliminação pelo suor, pela saliva e pelo leite (ANJOS; BRITO, 2009; SPINOSA; GÓRNIK; PALERMO NETO, 2008; BAGGOT, 1992).

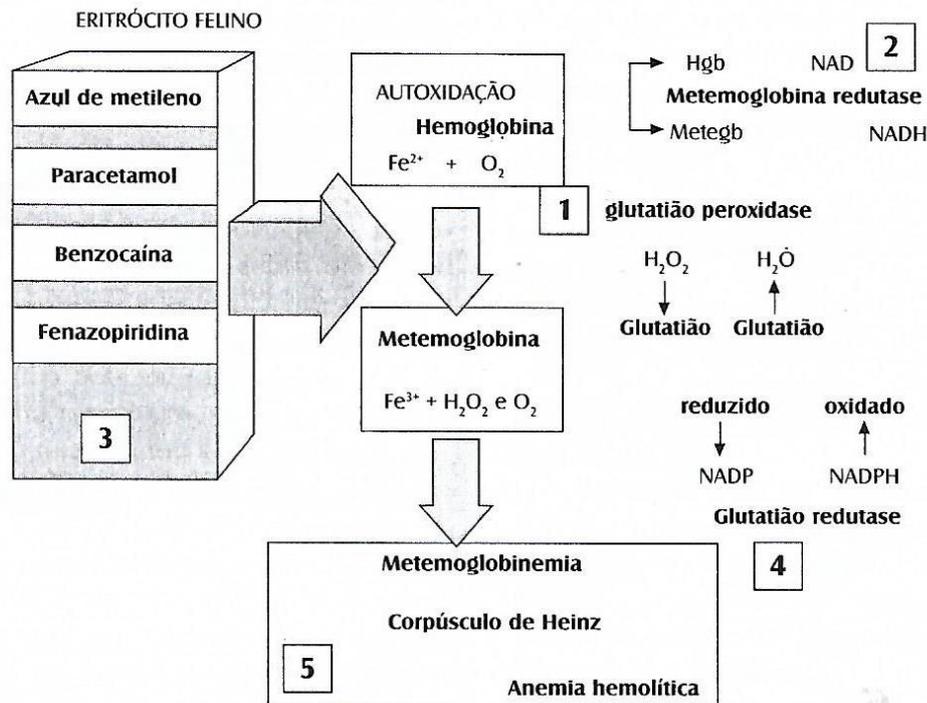
3 SUSCETIBILIDADES DO ERITRÓCITO

3.1 Oxidação da hemoglobina

Os felinos são portadores de dois tipos de hemoglobina, a HbA e HbB, as quais são compostas por oito grupos sulfridil oxidáveis, ou seja, o dobro da espécie canina. Por apresentarem mais grupos sulfidrilas, a hemoglobina causa mais lesão oxidativa nos eritrócitos dos gatos. Alguns fármacos possuem o poder de oxidar o eritrócito, formando meta-hemoglobinemia (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2003).

A formação de metemoglobina, conforme visto na Figura 2, gera a incapacidade de transportar oxigênio, além de originar corpúsculos de Heinz, através da desnaturação oxidativa da hemoglobina. Sabe-se que a formação de meta-hemoglobina é reversível, já a formação de corpúsculos de Heinz é irreversível e pode levar à hemólise, causando anemia hemolítica. A associação de meta-hemoglobinemia e anemia hemolítica geram no felino dificuldade respiratória, depressão, fraqueza, palidez de mucosas, cianose, dispneia, edema facial, hipotermia, icterícia e pigmentúria (RICHARDSON; LITTLE, 2016; SOUZA, 2003; BOOTHE, 1990).

Figura 2: Suscetibilidade do felino à oxidação do eritrócito.



Fonte: Souza (2002, p. 562)

Descrição dos itens numéricos da Figura:

1. Meta-hemoglobina é constantemente formada em pequenas quantidades, em virtude de autooxidação da hemoglobina;
2. A formação da metemoglobina é balanceada pela redução retrógrada para hemoglobina, em razão da presença da enzima metemoglobina redutase e o cofator NADH oriundo da glicólise;
3. Uma grande quantidade de metemoglobina é formada em gatos pela ingestão de drogas como os antissépticos e analgésicos do trato urinário contendo azul de metileno e fenazopiridina, levando à metemoglobinemia. O ferro reduzido (Fe^{+2}) da hemoglobina recebe o oxigênio havendo a formação para férrico (Fe^{+3}) ou estado oxidado da hemoglobina, mais presença e oxigênio livre, que é logo convertido em peróxido de hidrogênio e oxigênio;
4. O peróxido de hidrogênio formado pela autooxidação da hemoglobina é inativado pela enzima glutatona peroxidase e pela presença do glutatona na forma reduzida, permanecendo na forma reduzida em consequência do hidrogênio do cofator NADPH oriundo das vias das pentoses;
5. A ausência de enzimas necessárias para redução da metemoglobina ou um excesso de substâncias oxidativas pode resultar na oxidação irreversível da hemoglobina, havendo formação de corpúsculo de Heinz e ocorrendo anemia hemolítica.

4 FARMÁCOS

4.1 Acetaminofeno

Acetaminofeno é um dos fármacos mais utilizados. Popularmente conhecido como paracetamol, esse fármaco possui atividade analgésica e antipirética. Sua apresentação pode ser na forma de cápsula, comprimido, gota, xarope e injetável. Esse fármaco age na síntese dos mediadores da dor, as prostaglandinas, além de inibir a ciclo-oxigenase (COX), aumentando o limiar da dor nos animais (TREPANIER, 2016; FLOOD; FITZGERALD, 2006; ANJOS; BRITO, 2009).

Não é indicado para os felinos, visto que não existe dosagem segura para essa espécie. Sua dose tóxica é 50 a 100 mg/kg, podendo levar o animal a óbito. Segundo Richardson (2000), uma pequena dose de 10 mg/kg é capaz de gerar toxicidade e, conseqüentemente, morte em felinos (ALLEN, 2003; ANJOS; BRITO, 2009).

Esse fármaco é responsável por muitos casos de intoxicação, por ser facilmente adquirido pelos proprietários, que tratam seus animais de forma bem intencionada, porém são leigos e acabam intoxicando-os (TREPANIER, 2016; ANJOS; BRITO, 2009).

Sabe-se que essa toxicidade é causada pela deficiência da enzima glicuronil transferase, exaurindo as vias de glicuronidação e sulfatação, já que esta via nos felinos é limitada. O resultado é a produção do metabólito N-acetil-parabenzequinoneimina (NAPQI), que causa lesão no tecido hepático por ser um metabólito reativo, além de causar estresse oxidativo nos eritrócitos, gerando hemólise e meta-hemoglobinemia. Os animais não vão a óbito pela hepatotoxicidade desse medicamento, e sim, pela falta de oxigênio devido à formação de corpúsculo de Heinz. No cão, o órgão mais sensível à intoxicação pelo paracetamol é o fígado, e nos gatos são as células vermelhas, por isso eles apresentam sinais de meta-hemoglobinemia e anemia hemolítica, deixando seus eritrócitos mais suscetíveis (FLOOD; FITZGERALD, 2006; TREPANIER, 2016; ALLEN, 2003; ANJOS; BRITO, 2009).

A intoxicação cursa com sinais como cianose, edema de face e membros, hiperventilação e acidose láctica. Já nos exames laboratoriais, as alterações são hiperbilirrubinemia, anemia regenerativa, corpúsculo de Heinz nos eritrócitos, hemoglobinúria, bilirrubinúria e proteinúria. Nos felinos, os sinais hepáticos ocorrem mais tardiamente. Segundo Kevin, Alvin e Aryon (2006), os sinais de hepatotoxicidade são observados após o uso de altas doses e ocorre mais nos machos (FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006; ANJOS; BRITO, 2009).

O prognóstico depende da dose, do tamanho do gato e do tempo até o início do tratamento. Geralmente é favorável se os animais forem tratados até quatorze horas após a intoxicação, por isso se for administrada para o felino uma dose baixa, é possível reverter a intoxicação, caso ele seja levado rapidamente à clínica veterinária (ANJOS; BRITO, 2009; FLOOD; FITZGERALD, 2006).

O tratamento é mais eficaz se iniciado até oito horas após a ingestão. Deve ser induzida a êmese e administrado carvão ativado. Porém, primeiramente administra-se acetilcisteína (IV ou VO), que é um antídoto, pois ela gera grupos sulfidrilas que serão oxidados no lugar da hemoglobina, sendo também um precursor da glutatona. Após duas horas administra-se carvão ativado, impedindo a absorção de mais acetaminofeno. Além disso, devem ser fornecidos fluidoterapia, oxigenioterapia e transfusão sanguínea, se necessário. Pode ser administrado ainda, ácido ascórbico, pois converte a meta-hemoglobina em hemoglobina e inibe a ligação covalente dos metabólitos reativos. Ademais, pode-se associar um antiácido, como a ranitidina, a fim de ajudar na redução do paracetamol. A cimetidina pode ser usada a fim de auxiliar na hepatotoxicidade, junto com a acetilcisteína, inibindo os metabólitos tóxicos, pois ela atua inibindo o citocromo P450 (FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006; TREPANIER, 2016; ANJOS; BRITO, 2009; GRACE, 2012).

Na necropsia, os gatos intoxicados com acetaminofeno apresentam edema de cabeça, sendo a causa não conhecida. A cor da urina se torna marrom escuro, em decorrência da hemólise, com meta-hemoglobinúria resultante (ALLEN, 2003).

Foi realizado um estudo, a fim de comparar a ação hepatoprotetora da silimarina e da N-acetilcisteína (NAC) em casos de intoxicação por acetaminofeno (AVIZEH *et al.*, 2009). O controle foi feito através da avaliação da concentração sérica da atividade de enzimas hepáticas, metaglobinemia e bilirrubina. A silimarina é usada no tratamento de doenças do fígado, pois ela elimina radicais livres. Nesse estudo, após a aplicação de NAC juntamente com similarina, foi relatada melhora no estado do paciente, por causa de suas propriedades antioxidantes, além de cessar os sinais clínicos; observou-se que esse uso concomitante impediu o aumento da atividade sérica de ALT e AST, além de diminuir a formação de meta-hemoglobina. Além do mais, revelou que a associação de NAC no tratamento não alterou a bilirrubina sérica e total, ao contrário da similarina, que diminuiu a valores normais. Portanto, a associação de silimarina e NAC é benéfica para o tratamento dessa intoxicação.

Outro estudo relatou o uso da S-adenosilmetionina (SAME) para auxiliar na intoxicação por paracetamol, pois essa também é um hepatoprotetor com capacidade antioxidante (WEBB *et al.*, 2003). Foi constatada a proteção dos eritrócitos, bloqueando a

formação de corpúsculos de Heinz. O uso desse hepatoprotetor aumenta as concentrações hepáticas da glutatona. Constatou-se que a administração de SAME logo após o uso do paracetamol não impediu a formação de meta-hemoglobina (WEBB *et al.*, 2003). No grupo de gatos que foi administrado SAME juntamente com paracetamol houve um declínio maior na formação de corpúsculo de Heinz. O SAME pode ajudar por causa de suas propriedades hepatoprotetoras e antioxidantes, mas não deve ser usado como única terapia (GRACE, 2012; WEBB *et al.*, 2003).

4.2 Ácido acetilsalicílico

A aspirina é um ácido fraco, derivado do fenol e possui efeito analgésico, anti-inflamatório e antitérmico. Tem efeito antiprostaglandina, interrompe a fosforilação oxidativa e pode consumir o oxigênio e produzir gás carbônico, além de ser um inibidor da agregação plaquetária (TREPANIER, 2016).

Sofre desacetilação, formando salicilato, e este inibe a COX irreversivelmente. Inibe também o tromboxano, que é necessário para agregação plaquetária, diminuindo assim sua coagulabilidade. Sua meia-vida plasmática é de 38 horas nos felinos, enquanto nos caninos a duração é de apenas 9 horas. Isso ocorre em virtude da falta da enzima glicuronil transferase, prolongando sua excreção nos gatos (KHAN; MCLEAN, 2012; FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006; ANJOS; BRITTO, 2009; TREPANIER, 2016).

A inibição da COX 1 e 2 leva à não formação das prostaglandinas, e isso gera efeito anestésico, redução da inflamação e antipirético, mas também pode ocorrer ulceração e hemorragia gástrica (FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006).

Recomenda-se para gatos o uso de doses baixas e em um intervalo de tempo maior, geralmente 10 a 20 mg/kg a cada 48 horas, e uma concentração plasmática de 20 a 50 mcg/ml. Casos de intoxicação ocorrem em concentrações superiores a 300 mcg/ml e doses 130 mg, se ingeridas, podem levar o felino a óbito. O sinal clínico universal dessa intoxicação nos animais é irritação gástrica, identificada nos felinos devido à êmese. Os primeiros sinais de intoxicação por esse fármaco não são específicos, como êmese e depressão. Na intoxicação aguda, eles apresentam sinais como taquipneia, hipertermia e hipersensibilidade. O tratamento é apenas suporte, incluindo lavagem gástrica, indução de êmese e correção do desequilíbrio ácido-básico. Já na intoxicação crônica, os sinais são mais brandos, com gastroenterite e alteração hepática. Quando administrado em doses mais elevadas do fármaco, o animal pode apresentar hipertermia, anemia, acidose metabólica, mielossupressão, convulsões, depressão,

sialorreia, gastroenterite hemorrágica, icterícia, nistagmo e morte (ANJOS; BRITTO, 2009; KHAN; MCLEAN, 2012; FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006; GRACE, 2012).

Uma vez constatada a intoxicação, deve-se, imediatamente, cancelar o uso do fármaco, a fim de restaurar a mucosa gastrintestinal e cicatrizar as úlceras, além de usar antagonistas dos receptores H₂, inibidor da bomba de próton e sucralfato. Uma vez que não existe antígeno para o ácido acetilsalicílico, o tratamento é de suporte, com fluidoterapia, descontaminação e o uso de protetores gástricos por duas semanas, para evitar que a lesão se estenda na mucosa. Caso a intoxicação seja logo verificada, o recomendado é a indução de êmese, para minimizar a absorção deste fármaco. Além disso, deve-se usar carvão ativado, pois ele reduz a absorção de salicilato, e se usado várias vezes, ele ajuda no bloqueio êntero-hepático. O tratamento com fluidoterapia auxilia na perfusão, para diminuir o risco de insuficiência renal. Pode ser necessária transfusão de sangue, dependendo do grau da anemia causada pelas úlceras gástricas perfurantes. Nos exames encontram-se alteradas as concentrações séricas da atividade das enzimas hepáticas, presença de acidose metabólica e alcalose respiratória. Já foi relatada lesão hepática causada por esse fármaco, mas a lesão renal é incomum. Nos felinos, a intoxicação por esse fármaco é por uma sobredosagem, e não por ingestão acidental, como ocorre com outros (FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006; TREPANIER, 2016).

4.3 Outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

Os AINES são muito utilizados na clínica veterinária para tratar diversas doenças, pois possuem amplo efeito antipirético, analgésico e anti-inflamatório (RIBOLDI; LIMA; DALLEGRAVE, 2012). Ainda, de acordo com o “*Small animal practice: the poison-proof practice*” (2006), esses efeitos são resultantes da ação inibitória das enzimas COX e 5-lipoxigenase que formariam as prostaglandinas e os leucotrienos. Por esse motivo, a *American Association of Poison Centers (APCC)* recebe anualmente centenas de casos de animais que são intoxicados por esses fármacos (TREPANIER, 2016; VILLANOVA JUNIOR *et al.*, 2016). Os AINES possuem boa resposta reduzindo a inflamação, porém, quando mal administrados, são grandes causadores de intoxicações, acometendo o sistema gastrintestinal, hepático, renal e o SNC. Os animais geralmente são intoxicados pelos próprios donos, que administram esses medicamentos a fim de diminuir a dor. Além de tudo, os animais são mais sensíveis que os seres humanos para essa intoxicação, por causa do seu organismo carnívoro que facilita a absorção do fármaco. Outro ponto relevante é a meia-vida dos AINES. A meia-vida do cetoprofeno em humanos é de duas a quatro horas, e nos gatos é de uma hora

(RIBOLDI; LIMA; DALLEGRAVE, 2012; TREPANIER, 2016; VILLANOVA JUNIOR *et al.*, 2016; KHAN; MCLEAN, 2012).

Os principais sinais de intoxicação por anti-inflamatórios não esteroidais são nefropatias causadas pela inibição da COX 1, além de distúrbios gastrintestinais e hepáticos causados pela inibição da COX 2. Os sinais mais encontrados são: anorexia, vômito, letargia, melena, ataxia e polidipsia. Na necropsia, encontram-se ulcerações, perfuração e hemorragias no trato gastrintestinal. Prioriza-se o tratamento das úlceras e da insuficiência renal. Como tratamento inicial, é indicada a interrupção imediata do fármaco e indução de êmese (VILLANOVA JUNIOR *et al.*, 2016; TREPANIER, 2016). Deve-se administrar carvão ativado a cada três horas, visto que os AINES, em sua maioria, passam pelo ciclo entero-hepático. Para as úlceras pode ser utilizado sucralfato, além de bloqueadores de H₂; a proteção gástrica é recomendada por pelo menos sete dias. Também é necessário um cuidado com a alimentação, prescrever uma dieta de fácil digestão, porções menores e maior frequência (TREPANIER, 2016; XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008).

O prognóstico da intoxicação por AINES é favorável se o animal for conduzido ao veterinário para a terapêutica correta, mas depende da dose e do tempo de uso. Segundo estudos, sabe-se que vários AINES são seguros para felinos, atualmente, como o meloxicam, se forem administrados da maneira correta. Portanto, é imprescindível orientar os proprietários dos riscos da administração de anti-inflamatórios por conta própria (TREPANIER, 2016; RIBOLDI; LIMA; DALLEGRAVE, 2012; VILLANOVA JUNIOR *et al.*, 2016).

4.3.1 Fenilbutazona

Esse fármaco possui alto poder anti-inflamatório e não é recomendado para felinos. Esses, quando intoxicados, apresentam como sinais anorexia, queda de pelos, êmese, melena, perda de peso, desidratação, além de lesão renal e hepática. Podem apresentar anemia arregenerativa, neutrofilia e hipocelularidade medular (ANJOS; BRITO, 2009; VIANA, 2003; BOOTHE, 1990).

4.3.2 Ibuprofeno

Esse fármaco tem efeito analgésico, anti-inflamatório e antitérmico. É causa de toxicose frequente nos animais, em especial na espécie felina, pois é extremamente sensível e

se receber uma dose de 50 mg/kg já apresenta sinais de intoxicação. Sua excreção é lenta, visto que é metabolizado por conjugação com o ácido glicurônico. Os felinos se intoxicam com ibuprofeno com a metade da dose utilizada no cão, sendo também os sinais clínicos mais graves nos gatos em razão da sua baixa capacidade de conjugar o fármaco. Quando intoxicados, os gatos apresentam sinais gastrointestinais, renais e nervosos, entre os quais: êmese, diarreia, anorexia, hematêmese, melena, sinais cardiorrespiratórios como taquipneia, bradicardia e tosse; alterações urinárias, que podem levar à azotemia, poliúria, hematuria e insuficiência renal; e alterações neurológicas como convulsões, ataxia, tremores, colapso, toxicidade hepática e problemas hematopoiéticos. O exame hematológico e bioquímico pode apresentar anemia, trombocitopenia e alterações nas concentrações séricas da atividade das enzimas hepáticas (ANJOS; BRITO, 2009; DUNAYER, 2004; RIBOLDI; LIMA; DALLEGRAVE, 2012; FITZGERALD; BRONSTEIN; FLOOD, 2006; KHAN; MCLEAN, 2012; TREPANIER, 2016).

O tratamento para essa intoxicação é apenas sintomático e de suporte. Recomenda-se diurese hídrica por 24-48 horas, caso a dose administrada para o felino tenha sido igual ou superior a 75 mg/kg. Se não houver resposta, é necessário realizar diálise. Além disto, pode ser usado misoprostol e sulcrafato para prevenir úlcera gástrica, como também, inibidores das bombas de prótons e bloqueadores H₂, por no mínimo cinco dias (TREPANIER, 2016; ANJOS; BRITO, 2009).

4.4 Aminoglicosídeos

Todos os fármacos dessa classe possuem toxicidade semelhante, incluindo ototoxicidade e neurotoxicidade, além da nefrotoxicidade, que causa degeneração e necrose tubular aguda. Os sinais clínicos dessa intoxicação são anorexia, náusea, êmese e depressão. A lesão no nervo vestibulococlear ou disfunção auditiva causa nistagmo, incoordenação motora e perda da audição como sinais desta intoxicação. Além disso, essa classe de fármacos pode causar bloqueio neuromuscular, parada respiratória e fraqueza muscular. Felinos com essas toxicidades apresentam andar cambaleante e ataxia (XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008).

Sabe-se que a gravidade da toxicidade varia de acordo com a dose, idade, condição geral do animal e duração do tratamento. Deve-se interromper imediatamente o tratamento com o antimicrobiano. O tratamento do animal intoxicado é fluidoterapia intensa por causa da nefrotoxicidade, a fim de eliminar mais rápido o agente tóxico, porém a lesão do nervo

vestibulococlear é irreversível (ANJOS; BRITO, 2009; XAVIER; MARUO; SPINOSA, 2008).

Fármacos como gentamicina e amicacina possuem efeito ototóxico, sendo que a primeira pode ocasionar ataxia, nefrotoxicidade e óbito. O uso de estreptomicina e dihidroestreptomicina, por exemplo, deve ser feito com cautela nos felinos, pois podem ocasionar bloqueio neuromuscular. Eles não são contraindicados, mas devem ser administrados com cuidado, especialmente em filhotes, idosos e nefropatas. Contudo, se essa medicação for utilizada em tratamento prolongado resultará em surdez irreversível e lesão no oitavo nervo craniano, essa sempre reversível. O uso desse medicamento pode causar náusea, sialorreia, êmese e ataxia nos gatos, mas a administração de doses elevadas leva à dispneia, perda da concentração e inquietude (ANJOS; BRITO, 2009).

4.5 Cloranfenicol

Esse fármaco é um antibiótico de amplo espectro, utilizado principalmente para doenças oftálmicas. É necessário haver maior cautela quando utilizado na forma de pomada, pois a quantidade absorvida é maior. Sua eficácia é maior em infecções que atingem o SNC, visto que ele atravessa a membrana lipídica de maneira eficaz. Em vista da baixa capacidade de glicuronidação nos gatos, esse fármaco é excretado sem sofrer alterações pela urina, por isso, deve ser utilizado com cuidado nessa espécie. Ele sofre biotransformação no fígado, no qual os gatos são deficientes no metabolismo enzimático das fases 1 e 2; em vista disso, a sua concentração é elevada e a meia-vida nessa espécie é prolongada. Se for utilizada a via sistêmica, a dosagem 60 mg/kg/dia pode resultar em anemia arregenerativa; já na dose de 120 mg/kg/dia, pode haver efeitos no SNC, causando desidratação, vômito, inapetência e perda de peso. Sua intoxicação é dose-dependente, causando hipoplasia da medula óssea, inibição mitótica e vacuolização de linfócitos mieloides e eritroides. No hemograma pode haver neutropenia, linfopenia e trombocitopenia. A dose recomendada para uso nos felinos é 13 a 20 mg/kg, por via oral de estearato ou via subcutânea ou endovenosa do succinato, a cada doze horas, por dez dias (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2002).

4.6 Griseofulvina

Esse fármaco fungistático é utilizado no tratamento de dermatofitoses, porém há vários casos relatados de intoxicação em gatos quando administrado em doses de 50 a 150

mg/kg, duas vezes ao dia. O itraconazol é um fármaco que frequentemente substitui a griseofulvina, pois ele é mais aceito na espécie felina e mais eficiente no tratamento de *Microsporium canis* (ANJOS; BRITO, 2009; MADDISON, 2006).

A griseofulvina é contraindicada para fêmeas no primeiro terço da gravidez, pois pode ter efeitos teratogênicos como a fenda palatina. Também causa depressão, letargia, desidratação, vômito, diarreia, anorexia, pirexia e prurido. São encontrados também anemia, leucopenia, depressão medular e aumento da atividade das enzimas hepáticas nos exames laboratoriais, mas esses sinais desaparecem em a quatorze dias após a retirada do medicamento. Todavia, a incidência desses efeitos colaterais é baixa nos animais. Além do mais, um estudo mostra que essas reações diminuem após a retirada do fármaco associada à administração de fluidoterapia e administração de antibióticos, ocorrendo normalização do leucograma após quinze dias. Esse fármaco deve ser usado com cautela em gatos com FIV, pois foi associado ao aparecimento de neutropenia grave nesses gatos (ANJOS; BRITO, 2009; SHELTON *et al.*, 1990; SOUZA, 2009). A patogenia da neutropenia ainda não foi elucidada, mas sabe-se que acontece principalmente em pacientes com doença imunodepressora como a FIV. A redução do número de neutrófilos pode levar o animal a óbito; por isso, quando realizado o tratamento com griseofulvina, é recomendado fazer o monitoramento através da realização de exame de hemograma do paciente (SOUZA, 2002).

Shelton (1990) realizou o mesmo estudo, porém em gatos com FIV negativo, e constatou que em quatorze dias, com a utilização da griseofulvina, os animais não apresentaram sintomas nem alteração no hemograma.

Sabe-se que as raças mais propensas à intoxicação por griseofulvina são Himalaio, Persa, Abssínio e Siamês. A dose recomendada para os felinos é 20 a 50 mg/kg/dia, por via oral (CHANDLER; GASKELL, 2004).

4.7 Quinolonas

Essa classe de fármaco tem sido utilizada amplamente em pequenos animais. A enrofloxacin pertence a essa classe de antibióticos; possui ação bactericida, com amplo espectro de ação. É um fármaco de baixa toxicidade, porém é citada a degeneração de retina como consequência do uso de fluoroquinolonas nos felinos (MESSINGER, 1995; ERDIKMEN, 2008).

Essa atrofia gera ausência de reflexo de ameaça, midríase, reflexos pupilares lentos e cegueira aguda, entretanto ela só ocorrerá caso: sejam administradas altas doses; o fármaco

atinga altas concentrações; seja administrado por infusão intravenosa rápida; ou durante tratamento longo. As fluoroquinolonas podem também causar degeneração articular em filhotes. As alterações oftálmicas dessa intoxicação estão associadas à hiperreflexia do tapete, alterando assim o diâmetro do nervo óptico e a perda dos vasos sanguíneos. Ainda é desconhecida a etiologia da degeneração de retina veiculada ao uso da enrofloxacin, mas estudos apontam que a barreira hematoencefálica do felino tem afinidade pela porção lipofílica do fármaco, fazendo com que as altas concentrações se acumulem no sistema nervoso (ERDIKMEN, 2008). Na histopatologia, os pacientes apresentam degeneração da retina, perda difusa das camadas de células fotorreceptoras, hipertrofia e proliferação do epitélio da retina.

Alguns gatos recuperam a visão após a interrupção da terapia. Se prescrita da maneira correta, na dose de 5mg/kg por dia, não há problemas de intoxicação; caso seja necessária uma dose maior, recomenda-se um acompanhamento oftálmico. Se for observado início de midríase, deve-se suspender imediatamente o tratamento (GELATT *et al.*, 2001; ERDIKMEN, 2008).

Outro estudo relata o tratamento e acompanhamento de um felino macho, tratado com enrofloxacin 25 mg duas vezes ao dia, por dez dias. Este animal apresentou cegueira que não foi recuperada devido à necrose dos fotorreceptores e, por fim, o paciente não conseguiu recuperar a visão, permanecendo cego (ERDIKMEN, 2008). Recomenda-se a dose diária máxima de 2,5mg/kg (BID), e não deve ser administrada pela via intravenosa, monitorando o fundo de olho no período do tratamento. Observou-se melhora na visão após o uso do fármaco ser interrompido, quando a dose usada era baixa e o diagnóstico feito precocemente. Além da cegueira, foi observado como sinal da intoxicação incoordenação, tremor, nistagmo e convulsão (ERDIKMEN, 2008).

A ciprofloxacina, também uma quinolona de segunda geração e bactericida, é utilizada para o tratamento de dermatoses. Sua intoxicação pode gerar eritema de pina, anorexia, êmese e espasmos musculares clônicos (ANJOS; BRITO, 2009).

4.8 Enema à base de fosfato de sódio

O enema comercial à base de fosfato de sódio é contraindicado para felinos, pois causa intoxicação grave através da absorção pela mucosa retal, gerando gastroenterite hemorrágica, ataxia, vômito, mucosas pálidas e óbito, além de alterações laboratoriais como hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipernatremia e hiperglicemia (SOUZA, 2002).

No tratamento utiliza-se reposição de fluidos com baixos níveis de sódio, suplemento de cálcio e, caso necessário, o uso do diazepam (SOUZA, 2002).

4.9 Compostos fenólicos

Os gatos são suscetíveis à intoxicação pelos compostos fenólicos devido à deficiência na conjugação do ácido glicurônico e à rápida saturação de detoxicação com sulfato, acumulando assim, quinonas tóxicas, formando meta-hemoglobina e gerando falta de oxigênio aos tecidos, por inibirem a respiração mitocondrial (SOUZA, 2002; ANJOS; BRITO, 2009).

Derivados fenólicos, como o hexaclorofeno, com solução germicida, utilizado em enemas, causam bastante toxicidade nos gatos, pois esse composto é insolúvel em água, penetrando na pele do animal. Este composto não é recomendado, principalmente, para gatos filhotes, gatos com insuficiência renal ou hepática e também com colestase (SOUZA, 2002).

Os sinais clínicos dessa intoxicação são vômito, anúria, depressão, ataxia e hiperreflexia dos tendões, avançando para paralisia flácida, tremores e convulsões. Como tratamento é recomendado banho, para remover as substâncias, além de lavagem gástrica e uso de catártico (SOUZA, 2002).

Como derivado desses compostos, também faz parte o propofol, um anestésico geral. Caso seja administrado por vários dias, induz lesões no eritrócito do felino. O fármaco dipirona, conhecido antipirético, também é um derivado desses compostos. Sendo seu metabolismo lento, a administração de doses elevadas nos gatos leva à intoxicação. Recomenda-se a administração de 0,25 ml/kg ou 25 mg/kg da solução de 50%, a cada oito horas, via subcutânea, intramuscular ou endovenosa (SOUZA, 2002).

4.10 Benzocaína

Esse fármaco é um anestésico local, utilizado para intubação traqueal ou no controle de prurido cutâneo. A administração desse fármaco forma meta-hemoglobinemia nos gatos (BOOTHE, 1990; SOUZA, 2003).

Os sinais da intoxicação cursam com dispneia, mucosa cianótica, vômito, taquicardia, taquipneia e prostração. Como tratamento recomenda-se acetilcisteína e se necessário, transfusão de sangue (ANJOS; BRITO, 2009).

4.11 Benzoato de benzila

Este fármaco é contraindicado para gatos. Ele é usado no controle de escabiose e pediculose em humanos. A sua administração em felinos causa algia abdominal, vômito, diarreia, hiperexcitabilidade e convulsões (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA, 2002).

O tratamento indicado para a intoxicação é banho, imediatamente, para eliminar as toxinas, e suporte (ANJOS; BRITO, 2009).

4.12 Organofosforados

Os organofosforados são usados no controle de pulgas, carrapatos e piolhos, até mesmo no ambiente. Juntamente com os carbamatos, eles fazem parte do grupo de pesticidas. A intoxicação por eles geralmente é causada pela via dérmica ou oral. A acetilcolinesterase (AChE) apresenta dois canais para a acetilcolina se ligar, um aniônico e outro esterásico. O primeiro gera carbamilação, dos carbamatos; e o segundo, fosforilação, no caso dos organofosforados. A inibição da AChE gera acúmulo de acetilcolina, estimulando a atividade colinérgica e nicotínica, despolarizando os órgãos efetores e ocasionando efeito tóxico (GRACE, 2012; SAKATE, 2002; BREATHNACH, 2006; MANOEL, 2008).

A AChE, encontrada nos tecidos nervosos, musculares e nas hemácias, possui grande afinidade pela acetilcolina, sendo essa responsável pela transmissão de impulsos nervosos dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos e simpáticos, além de atuar nas fibras pós-ganglionares parassimpáticas e nos nervos motores da musculatura esquelética (SAKATE, 2002).

Os organofosforados são considerados inibidores irreversíveis da AChE, visto que essa fosforilada é estável e sua hidrólise é lenta, comprometendo a enzima por mais tempo; já os carbamatos são reversíveis, pois a enzima carbamilada recupera rapidamente a atividade da enzima AChE, porém a recuperação espontânea que ocorre com maior facilidade nos carbamatos é lenta em felinos jovens e inexistente em idosos (MANOEL, 2008).

Geralmente, a intoxicação nos felinos ocorre por meio de coleiras antipulgas contendo diclorvós, que podem resultar em dermatite local ou até mesmo em ataxia dos membros pélvicos, porém, ao retirar o agente, os gatos ficam curados. Deve-se cuidar quando ocorre a administração de outros fármacos concomitantemente, como bloqueadores neuromusculares ou que competem por esterases, como fenotiazina, procaína, aminoglicosídeos e clindamicina, pois pode haver potencialização da ação tóxica no animal (SAKATE, 2002).

Os sinais da intoxicação por organofosforados são geralmente muscarínicos, podendo também apresentar sinais nicotínicos. Nos gatos são hiper ou hipoexcitabilidade, iniciando com inquietude, salivação, tremores, vômito, diarreia, bradicardia, miose, algia abdominal e micção frequente. Pode ocorrer também, em estado avançado, cianose, tetania e morte, a qual ocorre, geralmente, por falência respiratória ou secreção brônquica excessiva, além de paralisia do diafragma e do músculo intercostal. Os principais sinais dos efeitos muscarínicos são conhecidos como SLUD (salivação, lacrimejamento, micção e defecação). Além de tudo, pode ocorrer, principalmente na intoxicação por organofosforados, neuropatia, com dores musculares, fraqueza, paralisia ascendente e diminuição dos reflexos tendíneos (MANOEL, 2008; SAKATE, 2002; ANJOS; BRITO, 2009).

No diagnóstico dessa toxicidade pode-se avaliar a atividade da AChE através do sangue, plasma, cérebro ou núcleo caudato. A confirmação ocorre através da depressão da atividade de colinesterase em eritrócitos, sangue total ou no momento da necropsia, em que a diminuição da colinesterase sanguínea em 50% ou mais que o normal indica que o animal foi exposto ao agente. É importante ressaltar que os níveis séricos de AChE não são precisos nos gatos, pois eles possuem pseudocolinesterase nas hemácias (MANOEL, 2008; SAKATE, 2002; BREATHNACH, 2006). Na necropsia encontra-se edema e congestão pulmonar, hemorragia e edema intestinal (SAKATE, 2002).

O tratamento irá depender da via de administração, da dose e do tempo de exposição. Pode ser necessário o uso de antídoto e suporte alimentar por várias semanas ou, até mesmo, meses. No tratamento da intoxicação aguda, a terapia também é de suporte, associada à administração de sulfato de atropina na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg, lentamente pela via endovenosa, inicialmente a cada dez minutos e após a diminuição dos tremores a cada 60 minutos. Este tratamento é utilizado para bloquear os efeitos muscarínicos, como broncoconstrição, bradicardia, secreção brônquica e vômito, porém a atropina não reverte os tremores, que são efeitos nicotínicos. Para desintoxicação dérmica é necessário banhar o animal. Na intoxicação por ingestão deve-se induzir a êmese, se a ingestão for recente e o paciente assintomático, e a lavagem gástrica com carvão ativado, se a ingestão ocorreu nas últimas duas a quatro horas. Pode-se usar também diazepam para controlar as convulsões. Os gatos podem apresentar sinais por dias a semanas após a exposição, portanto deve-se fazer tratamento de suporte durante este período (BREATHNACH, 2006; SAKATE, 2002; ANJOS; BRITO, 2009; MANOEL, 2008).

A administração de bicarbonato de sódio, na dose de 3,0 a 4,0 mEq/kg, por via intravenosa ou oral, durante cinco a sete dias, auxilia na alcalinização da urina. É necessário

cautela no uso de anticonvulsivantes, pois eles causam depressão respiratória. Deve-se orientar o proprietário do risco de neuropatia periférica tardia e, nesses casos, não há tratamento (SAKATE, 2002).

4.13 Piretrinas e piretroides

São geralmente usados no controle de ectoparasitas nos animais e no ambiente. Há alta incidência em felinos de intoxicação por piretroides, diferentemente dos cães que é baixa. Esses são metabolizados pela hidrólise do éster, que nos gatos é mais lenta (SOBCZAK, 2012; GRACE, 2012; NADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009).

Os maiores relatos de toxicidade em felinos estão relacionados à convivência com os cães, visto que a maioria dos produtos *spot-on* é indicada somente para cães. Além de serem vendidos sem prescrição do médico veterinário, ou seja, o proprietário pode comprar para o seu gato e intoxicá-lo, o tutor pode usar no seu cão, expondo os gatos a riscos de intoxicação, pois esses são curiosos. Quando ocorre a ingestão do produto, deve-se usar carvão ativado, o qual reduz a circulação entero-hepática das toxinas. A toxicidade varia de acordo com o animal: alguns gatos se intoxicam apenas com uma gota enquanto outros não apresentam sinais com um frasco (ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009).

Deve-se orientar os proprietários do risco da intoxicação, dos cuidados na administração, do risco da autolambertura nos gatos. Os piretroides atuam na transmissão colinérgica nicotínica, liberando noradrenalina e afetando a transmissão da serotonina (ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009; SOBCZAK, 2012).

Quanto ao seu mecanismo de ação, quando absorvidos, os piretroides são distribuídos rapidamente, pois sua lipofilicidade é alta, apresentando rapidamente os sinais clínicos. Piretrinas e piretroides são praticamente insolúveis em água, por isso sua difusão em tecidos lipídicos, como o sistema nervoso. São eliminados lentamente, o que faz com que sejam acumulados em tecidos gordurosos. A meia-vida dos piretroides é longa (ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009).

As piretrinas e os piretroides interferem nos canais de sódio, aumentando assim a excitabilidade no animal. A principal via de intoxicação nos gatos é tópica, por aplicação dérmica, porém não se pode descartar a via oral de intoxicação (ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009).

Esses fármacos não devem ser usados em gatos com menos de seis semanas. Os produtos para felinos contêm baixos níveis de piretrina, portanto se usados de maneira

adequada, não causarão problema ao felino. Alguns produtos que contêm permetrina são indicados para gatos, mas as concentrações são muito baixas, menor que 1%. Os felinos são sensíveis à permetrina, provavelmente por causa da deficiência na enzima glicuronil transferase (TREPANIER, 2016; SOBCZAK, 2012).

Existe dois grupos de piretroides, 1 e 2, sendo o segundo mais tóxico, visto que ele não possui alfa ciano e atua no receptor GABA. A permetrina é classificada como um piretroide tipo 1 e esse produto é utilizado geralmente em cães, na forma *spot-on* como pulicida, mas não é indicado para os gatos, pois causa intoxicação neles. Não há diferença entre os tipos 1 e 2 quanto aos sinais de intoxicação (MANOEL, 2008).

Geralmente essas intoxicações não são fatais, exceto quando é administrado dietiltoluamida (DEET). Na intoxicação por piretroide ocorre o excesso de sódio na célula, estimulando o sistema nervoso e causando neurotoxicidade. Os sinais clínicos incluem letargia, salivação, ataxia, tremor, desorientação, hipotermia, midríase, vômito, diarreia, convulsões e óbito. As convulsões representam o quadro mais grave e o dano cerebral pode ser irreversível, levando o paciente à morte por hipertermia, acidose láctica e choque. As piretrinas têm álcool na sua composição, o que é problemático para a espécie felina, caso esteja com a pele sensível (ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009; ANJOS; BRITO, 2009; GRACE, 2012).

Como tratamento deve-se banhar o animal com xampu neutro, a fim de eliminar as toxinas. Só deve ser realizado o banho no animal logo que ele chegue, caso ele esteja assintomático. Se ele apresentar sinais clínicos, primeiro deve-se estabilizar o paciente, para então, depois, banhá-lo; caso contrário, o banho irá exacerbar os tremores (MANOEL, 2008). Logo após, deve-se induzir a êmese, caso a intoxicação seja recente, e em seguida, administra-se por via intravenosa diazepam na dose de 0,5 a 1,25 mg/kg, para controlar as convulsões, além de carvão ativado, para adsorver o medicamento no trato gastrointestinal. Se não for intoxicação por dietiltoluamida (DEET), o prognóstico é favorável, desde que o felino seja levado imediatamente para receber tratamento adequado, pois os pacientes costumam melhorar em 24 a 72 horas (SOBCZAK, 2012; ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009; TREPANIER, 2016; MANOEL, 2008; ANJOS; BRITO, 2009). Além disso, recomenda-se não usar alimentos gordurosos, pois estes aumentam a absorção do agente tóxico. Se a intoxicação for dérmica, é recomendado banhar o animal com água morna e detergente de louça ou xampu neutro, não usar água muito quente, pois aumenta a perfusão, aumentando a absorção do agente tóxico. Deve-se cuidar com a hipotermia após o banho, pois ela exacerba a toxicidade (GRACE, 2012). A terapia indicada é fluidoterapia intravenosa,

metocarbamol (fármaco não disponível no Brasil) e anticonvulsivante. Um estudo mostrou que tratamento com metocarbamol, na dose de 55-220 mg/kg pela via intravenosa, é eficaz (SOBCZAK, 2012; TREPANIER, 2016; GRACE, 2012; ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009).

A melhor maneira de evitar esse tipo de intoxicação é instruindo os proprietários a lerem de maneira cuidadosa os rótulos, respeitando a dosagem, o tipo de via de administração do produto e principalmente a espécie indicada (ANADON; MARTINEZ-LARRANAGA; MARTINEZ, 2009).

4.14 Amitraz

O amitraz possui preço bastante acessível e é facilmente encontrado no Brasil, o que torna o seu uso popular. Este fármaco pertence ao grupo das formamidinas. É usado no banho dos animais, na forma de colar ou na aplicação da pele, como *pour on* a 12%, para o controle de ácaros e de carrapatos. Sua metabolização ocorre no fígado e a excreção se faz pelos rins. É facilmente degradado a altas temperaturas ou quando exposto à luz solar. Esse fármaco atua principalmente no sistema cardiovascular e nervoso como inibidor da enzima monoaminoxidase (MAO), além de ser um agonista do receptor adrenérgico alfa-2, que inibe a liberação de insulina, fato que gera hiperglicemia nos animais intoxicados. A inibição da MAO ocorre principalmente nas primeiras duas horas de intoxicação (MELO; OLIVEIRA; LAGO, 2002; ANDRADE, 2008).

A intoxicação por amitraz é considerada bastante frequente, porém de baixa letalidade. Todavia, o uso de via incorreta ou se administrado em animais com alguma doença secundária aumenta o risco pela intoxicação, mas o seu uso tópico em animais hígidos é seguro (ANDRADE *et al.*, 2007).

Os sinais clínicos que os animais intoxicados apresentam são: sonolência, sedação, letargia, apatia, tremores musculares, perda de reflexos, midríase e hipotermia, podendo ocorrer também depressão do SNC, excitação e agressividade, além de bradicardia, hipotensão, êmese, diarreia e poliúria. Esses sinais aparecem de forma aguda, em poucas horas. A bradicardia ocorre pela ativação de receptores alfa-2 pré-sinápticos centrais, diminuindo a liberação de dopamina e noradrenalina e reduzindo o tônus simpático. Além do mais, pode ser constatado prolapso de terceira pálpebra, devido à interferência no sistema simpático causada pelo produto. Pode ocorrer aumento de apetite, devido ao efeito que o

agonista alfa-2 adrenérgico causa na serotonina (ANDRADE *et al.*, 2007; SAKATE, 2002; MELO; OLIVEIRA; LAGO, 2002).

Os gatos são mais sensíveis que os cães para ocorrência de hipotermia, por causa do agonista alfa adrenérgico que afeta o hipotálamo no centro da termorregulação. Mesmo não sendo recomendado para os gatos, segundo Scott (1996), ele é eficiente no tratamento da escabiose e demodicose (COWAN; CAMPBELL, 1988; ANDRADE *et al.*, 2007; ANDRADE, 2008).

No tratamento dessa intoxicação deve constar fluidoterapia, devido ao fato dos felinos poderem estar hiperglicêmicos. Além disso, deve-se banhar o felino só com água, pois a intoxicação é por via dérmica; para aumentar a eliminação do agente tóxico, acidifica-se a urina, administrando cloreto de amônia por via oral ou ácido ascórbico via intravenosa. Ademais, pode-se usar antagonistas adrenérgicos alfa-2 como a ioimbina intravenosa ou intramuscular, porém o uso deve ser feito com cautela, pois a superdosagem causa efeitos colaterais. Também pode-se optar por atipamezole, que é mais potente pela via intravenosa. É aconselhada a lavagem gástrica, porém é contraindicado o uso de eméticos devido ao risco de aspiração do conteúdo gástrico (MELO; OLIVEIRA; LAGO, 2002; SAKATE, 2002).

Foi realizado um estudo com 4,0 mL de amitraz 0,05%, diluído em 1 litro de água em gatos para avaliar a toxicidade desse fármaco. Os animais apresentaram diminuição na pressão arterial e midríase devido à ativação de receptores alfa-2 pré-sinápticos, diminuindo assim a liberação de noradrenalina e dopamina. Os autores concluíram que os agonistas alfa-2 adrenérgicos bloqueiam o sistema nervoso simpático, aumentando o tônus vagal e induzindo arritmias, por isso geram diminuição da frequência cardíaca e na pressão arterial (ANDRADE *et al.*, 2007).

As doses dos fármacos citados acima e suas vias de aplicação estão descritas na Tabela 1, abaixo:

Quadro 1: Doses dos Fármacos

Fármaco	Dose Indicada	Contraindicado	VO	IV	IM	SC	BID	SID
Acetaminofeno		X						
Benzoato de Benzila		X						
Benzocaína		X						
Cloranfenicol	30-50 mg		X	X	X	X	X	
Dipirona	25 mg/kg		X	X	X	X	X	
Enema a base de fosfato de sódio		X						
Enrofloxacino	5 mg/kg		X	X	X	X	(2,5 mg/kg)	X
Fenilbutazona		X						

Fármaco	Dose Indicada	Contraindicado	VO	IV	IM	SC	BID	SID
Gentamicina								
Griseofulvina	50 mg/kg		X					X
Maxicam	0,1 mg/kg		X			X		X

Fonte: criada pela autora, baseada em Borin-Crivellenti (2013)

5 CONCLUSÃO

Contribuir com informações toxicológicas felinas é extremamente importante, visto que há mais estudos relacionados em cães. Ademais, apesar das intoxicações em felinos ocorrerem com menor frequência do que ocorrem em cães, via de regra, quando estas intoxicações atingem a população de felinos, suas conseqüências são mais graves.

O tratamento das intoxicações em felinos deve ser realizado com cautela, porque seu metabolismo possui peculiaridades, sendo necessário cuidar a dosagem e as concentrações. Os fármacos podem causar danos ao organismo dos felinos e isto se deve a diferenças em sua farmacocinética, a via de administração do medicamento, seu efeito e sua toxicidade. O médico veterinário deve orientar os tutores sobre os riscos de medicar os seus animais por conta própria, em casa, com a administração de fármacos não adequados, além de orientar os vendedores de *pet shop* e agropecuárias.

O médico veterinário também deve estar atento aos riscos que cada medicamento causa na espécie felina, principalmente quanto às diferenças no seu metabolismo, além de sempre informar ao CIT quando atender a um animal intoxicado. Também é responsabilidade e dever do médico veterinário orientar os proprietários para o risco potencial dos medicamentos.

Por fim, conclui-se que é necessária a obtenção de novos equipamentos para melhorar o diagnóstico das intoxicações, além de mais estudos e pesquisas de fármacos na espécie felina e palestras para os médicos veterinários se aprofundarem no assunto, tendo em vista que a população felina cresce rapidamente e o animal cada vez mais ocupa o lugar de animal de estimação.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, A. L. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. **The Canadian Veterinary Journal**, Saskatchewan, v. 44, p. 509-510, jun. 2003.
- ANADON A.; MARTINEZ-LARRANAGA M. R.; MARTINEZ M. A. Use and abuse of pyrethrins and synthetic pyrethroids in veterinary medicine. **The Veterinary Journal**, Madrid, v. 182, p. 7-20, out. 2009.
- ANDRADE, S. F. Estudo comparativo de intoxicação experimental por amitraz em cães e gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 17-23, 2008.
- _____. *et al.* Uso tópico do amitraz em concentração terapêutica em gatos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 4, p. 1027-1032, 2007.
- ANJOS, T. M.; BRITO, H. F. V. Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, São Paulo, v. 7, n. 23, p. 554-567, 2009.
- AVIZEH, R. *et al.* Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Ahvaz, v. 33, p. 95-99, 2009.
- BAGGOT, J. D. Distribuição, metabolismo e eliminação das drogas no organismo. *In*: BOOTH, N. H.; MACDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- BOOTHE, D. M. Drug therapy in cats: a therapeutic category approach. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, NY, v. 196, n. 10, p. 1659-1669, 1990.
- _____. Drug therapy in cats: mechanisms and avoidance of adverse drug reactions. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, NY, v. 196, n. 8, p. 1297-1305, 1990.
- 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.
- CHANDLER, E. A.; GASKEL, C. J. **Feline Medicine and Therapeutics**. 2. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
- DUNAYER, E. K. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. **Veterinary Medicine**, Urbana, IL, p. 580-586, jul. 2004.
- ERDIKMEN, D. O. Retinal Degeneration due to Enrofloxacin Intoxication in a Cat. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, Istambul, v. 32, n. 5, p. 403-406, 2008.

- EVANS, J. R. Clinical pharmacology and therapeutics. *In*: CHANDLER, E. A.; GASKEL, C. J. **Feline Medicine and Therapeutics**. 2. ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
- FANTONI, D. T.; CARTOPASSI, S. R. G. Farmacodinâmica e Farmacocinética. *In*: FLORIO, J. C.; BERNARDI, M. M.; SOUSA, A. B. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2009, cap. 4, p. 30-60.
- FITZGERALD, K. T; BRONSTEIN, A. C.; FLOOD, A. A. “Over-The-Counter” Drug Toxicities in Companion Animals. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Denver, v. 21, n. 4, p. 215-226, nov. 2006.
- FLOOD, A. A.; FITZGERALD, K. T. The Poison-Proof Practice. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Denver, v. 21, n. 4, p. 164-173, 2006.
- FLÓRIO, J. C.; SOUSA, A. B. Farmacocinética. *In*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 4. p. 27-45.
- GELATT, K. N. *et al.* Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. **American College of Veterinary Ophthalmologists**, New York, v. 4, p. 99-106, 2001.
- GRACE, S. F. Toxicoses. *In*: SCHMELTZER, L. E.; NORSWORTHY, G. D. **Nurshing the Feline Patient**. Texas: Wiley-Blackwell, 2012, cap. 29, p. 208-211.
- KHAN, S. A.; MCLEAN, M. K. Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Urbana, IL, v. 42, n. 2, p. 289-316, 2012.
- MACY, D. W. Pharmacologic considerations in the cat. **Feline Practice**, Santa Barbara, CA, v. 22, n. 2, p. 14-18, 1994.
- 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. *et al.* Permethrin spot-on intoxication of cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Sydney, v. 12, n. 1, p. 5-14, 2010.
- MANOEL, C. S. Como lidar com os principais agentes intoxicantes na rotina do atendimento emergencial de pequenos animais. *In*: SANTOS, M. M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e terapia intensiva veterinária em pequenos animais bases para o atendimento hospitalar**. São Paulo: Roca, 2008, cap. 29, p. 492-588.
- MELO, M. M.; OLIVEIRA, N. J. F.; LAGO, L. A. Intoxicações causadas por pesticidas em cães e gatos. Parte II: amitraz, estricnina, fluoracetado de sódio e fluoracetamida, rodenticidas anticoagulantes e avermectinas. **Continuous Education Journal CRMV-SP**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 259-267, 2002.

MESSINGER, L. M. Therapy for feline dermatoses. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Urbana, IL, v. 25, n. 4, p. 981-1005, 1995.

RIBOLDI, E.; LIMA, D. A.; DALLEGRAVE, E. Sensibilidade espécie-específica aos anti-inflamatórios não esteroidais: humanos X animais de companhia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 64, n. 1, p. 39-44, 2012.

RICHARDSON, J. A. Management of Acetaminophen and Ibuprofen Toxicoses in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, Urbana, IL, v. 10, p. 285-291, dez. 2000.

_____; LITTLE, S. E. Toxicologia. *In*: LITTLE, S. E. **O Gato: Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016, cap. 31, p. 880-899.

SAKATE, M. Terapêutica das Intoxicações. *In*: ANDRADE, S. F. **Manual da Terapêutica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002, cap. 21, p. 523-542.

SHELTON, G. H. *et al.* Severe neutropenia associated with griseofulvin therapy in cats with feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Washington, v. 4, n. 6, p. 317-319, 1990.

SOBCZAK, B. R. Avery, a 2-year-old spayed domestic short-haired cat, presented with acute onset of tremors. **NAVC Clinician's Brief**, Tulsa, OK, p. 87-89, maio 2012.

SOUZA, H. J. M. Terapêutica Felina: cuidado com o uso de drogas em gatos. *In*: ANDRADE, S. F. **Manual da Terapêutica Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002, cap. 22, p. 557-568.

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

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; PALERMO NETO, J. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. São Paulo: Manole, 2008.

TREPANIER, L. A. Diretrizes e precauções para Terapia Medicamentosa em Gatos. *In*: LITTLE, S. E. **O Gato: Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016, cap. 4, p. 38-49.

VIANA, F. A. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. Belo Horizonte: Gráfica e Editora Cem, 2003.

VILLANOVA JUNIOR, J. A. *et al.* Utilização do meloxicam anti-inflamatório e analgésico em gatos. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, v. 14, p. 109-117, 2016.

WEBB C. B. *et al.* S-adenosylmethionine (SAME) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Colorado, v. 5, p. 69-75, 2003.

XAVIER, G. X.; MARUO, V. M. SPINOSA, H. S. Toxicologia dos medicamentos. *In*: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. São Paulo: Manole, 2008, cap. 6, p. 117-183.