

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

**ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS DE INTOXICAÇÕES EM GATOS
REGISTRADOS PELO CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DO RIO
GRANDE DO SUL ENTRE 2005 E 2017**

Franciele de Oliveira Corrêa

PORTO ALEGRE

2018/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS DE INTOXICAÇÕES EM GATOS
REGISTRADOS PELO CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DO RIO
GRANDE DE SUL ENTRE 2005 E 2017**

Autora: Franciele de Oliveira Corrêa

**Monografia apresentada à Faculdade de
Medicina Veterinária como requisito parcial
para a obtenção Da Graduação em Medicina
Veterinária.**

**Orientador: Prof. Régis Adriel
ZanettiCoorientadora: Profa. Dra. Fernanda
V. A. da Costa**

PORTO ALEGRE

2018/1

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Grande Pai Olorum e suas Divindades por toda a ajuda e emanções positivas sempre que precisei. Chegar até aqui não foi fácil, muitas dúvidas e incertezas, sem saber ao certo se iria conseguir enfrentar tudo que acontecia na minha vida, mas com certeza, a espiritualidade e toda a sua luz me conduziram sempre aos melhores caminhos.

Agradeço à minha família, em especial: pai, mãe, irmãs, marido e tia querida, por todo o apoio concedido seja em palavras amigas, marmitas, caronas ou apoio financeiro. Eu não teria chegado até aqui sem vocês!

Ao meu orientador, Professor Régis Zanette, muito obrigada por ser sempre presente e disposto e a minha coorientadora, Professora Fernanda Amorim, obrigada por ser meu exemplo de profissional, teu amor pelos felinos me incentiva muito.

Aos amigos queridos, colegas de faculdade e parceiros para tudo, Laura Barbosa e Fabrício Mattos, meu agradecimento eterno! A minha irmã por escolha, Eva Sindel, muito obrigada por entender as minhas ausências e estar sempre presente quando eu precisei.

Aos médicos veterinários e amigos que fiz durante esses anos de aprendizado. Em especial a M.V. Giovana Jaconi, por sempre me auxiliar e me dar a oportunidade de aprender clínica de pequenos animais de forma prática e divertida.

Ao CIT-RS, pelo fornecimento dos dados que permitiu a realização desse trabalho. Um agradecimento especial à Dra. Maria da Graça e ao Dr. Carlos Lessa, por todo o auxílio e ajuda durante o estágio

Não poderia faltar meu agradecimento aos animais amados da minha vida: Moody, Bianca, Julian e Miguel, e a todos aqueles pacientes queridos que passaram pela minha vida, fizeram e fazem parte de quem eu sou hoje como pessoa e profissional.

Nem sempre fui amante de felinos, somente quando entrei na Medicina Veterinária e que fui escolhida pelo meu primeiro gato, que passei a entender o verdadeiro amor, aquele que não se pode dominar nem possuir. Aos meus gatos, meu eterno agradecimento, vocês me inspiram diariamente!

“Até que tenhas amado um animal, uma parte de tua alma estará adormecida”

Anatole France

RESUMO

Os casos de intoxicações na clínica de pequenos animais são frequentes, sendo o cão normalmente mais afetado que o gato, porém, em casos de menor gravidade. As toxicoses em felinos têm número expressivo e merecem reconhecimento por parte dos médicos veterinários, principalmente porque esta espécie pode ser mais suscetível que outras por suas particularidades metabólicas e comportamentais. Os agentes tóxicos são potencialmente muito variados, entretanto, os pesticidas e os medicamentos (humanos e veterinários) têm sido os maiores causadores de problemas na saúde desses animais. Principalmente nas intoxicações medicamentosas, devemos ressaltar a importância dos tutores desses animais, pois, muitas vezes os casos ocorrem por administrações de medicamentos com o intuito terapêutico, mas na dosagem incorreta ou até mesmo, utilizando um fármaco não indicado para a espécie felina. Na tentativa de elucidar melhor os casos de intoxicações em gatos, foram levantados os dados coletados por um dos sistemas de informações toxicológicas de referência no Brasil: o Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (CIT-RS). O período analisado foi de 2005 a 2017 e, nesses anos, foram registrados um total de 10.122 casos de exposições a agentes tóxicos por espécies animais, sendo 6,75% dos casos em felinos. A principal classe de agentes tóxicos envolvidos foi a dos praguicidas (59%) tendo a permetrina como principal representante com 32,6%, que são empregadas rotineiramente no controle de infestações por ectoparasitas nos animais. Os praguicidas foram seguidos pelos medicamentos, representando 26,6%, e fenólicos, que compreenderam 4%. Dessa forma, este trabalho traz uma análise desses casos e uma revisão bibliográfica dos principais grupos de agentes tóxicos envolvidos, bem como do manejo desse paciente, buscando auxiliar os médicos veterinários a compreenderem melhor a fisiopatologia das intoxicações e a terapêutica dessas toxicoses em gatos.

Palavras-chave: *terapêutica, permetrina, toxicoses, Brasil.*

ABSTRACT

There are frequent cases of poisoning in small animals, dogs being more affected than cats but in less severe situations. There are a significant number of toxicosis cases in cats and they deserve more recognition by veterinarians, mainly because this species may be more vulnerable than others due to their metabolic and behavioural special characteristics. There are potential variable toxic agents, but pesticides and medicines (human and veterinary) have been the greatest cause of problems for the cats' health. In the case of poisoning by medications, it should be emphasized the importance of the animals' caregivers; frequently there are cases where medicines were administered with a therapeutic intent by them, but in the incorrect dosage or using a drug which was inappropriate for the feline species. In an attempt to elucidate the cases of poisoning in cats in our region, data has been collected by one of the toxicological research organizations in Brazil, the Toxicological Information Center of Rio Grande do Sul. During 2005 to 2017, a total of 10,122 cases of poisoning in animals were examined and cats represented 6.75% of the recorded cases. The main toxic compound was the pesticides (59%), with permethrin as the main agent with 32,6%, which is routinely employed in controlling infestations by ectoparasites in animals. The pesticides were followed by the drugs, representing 26.6%, and phenolics, which comprised 4%. This work represents an analysis of those cases and a bibliographical review of the principal groups of toxic agents involved, as well as the management of the patients. The aim of this study is to help veterinarians to better understand the pathophysiology of poisoning and the treatment of the toxicoses in cats.

Keywords: *therapeutic, permethrin, toxicoses, Brazil.*

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

BHE – Barreira hematoencefálica

CIT- RS – Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande Do Sul

FAO – Food and Agriculture Organization

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GSH – Glutatião ou glutathion

Hb – Hemoglobina

IM – Via intramuscular

IV – Via intravenosa

NAC – N- acetilcisteína

OMS – Organização Mundial da Saúde

SC – Via subcutânea

SNC – Sistema Nervoso Central

VO – Via oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Suscetibilidade do eritrócito felino à oxidação.	16
Figura 2 – Principais grupos envolvidos nos casos de exposição ou intoxicação em gatos no RS registrados pelo CIT-RS de 2005 a 2017.	18
Figura 3 – Distribuição dos casos relacionados a praguicidas em felinos, registrados no ano de 2014.	21
Figura 4 – Distribuição dos casos relacionados a praguicidas em felinos, registrados no ano de 2016.	26
Figura 5 – Distribuição dos casos relacionados a praguicidas em felinos, registrados no ano de 2017.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos praguicidas e dos casos gerais do período (2005-2017).	18
Tabela 2 - Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos medicamentos e dos casos gerais do período (2005-2017).	19
Tabela 3 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos anti-helmínticos e dos casos gerais do período (2005-2017).	19
Tabela 4 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos AINES e dos casos gerais do período (2005-2017).	20
Tabela 5 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2014.	20
Tabela 6 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos medicamentos e dos casos gerais no ano de 2014.	21
Tabela 7 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2014.	22
Tabela 8 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2015.	23
Tabela 9 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos praguicidas e dos casos gerais no ano de 2015.	24
Tabela 10 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2015.	25
Tabela 11 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2016.	25
Tabela 12 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2016.	27
Tabela 13 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2017.	28
Tabela 14 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2017.	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA FELINA	13
2.1 Diferenças no metabolismo	13
2.1.1 Reações de fase I e II.....	14
2.2 Suscetibilidade do eritrócito felino à oxidação	15
3 LEVANTAMENTO DOS DADOS	17
3.1 Panorama geral das intoxicações de 2005 a 2017	17
3.2 Discriminação das intoxicações em 2014	20
3.2.1 Agentes	20
3.2.2 Idade	22
3.2.3 Vias de exposição	22
3.2.4 Sinais clínicos.....	22
3.3 Discriminação das intoxicações em 2015	23
3.3.1 Agentes	23
3.3.2 Idade	24
3.3.3 Vias de exposição	24
3.3.4 Sinais clínicos	24
3.4 Discriminação das intoxicações em 2016	25
3.4.1 Agentes	25
3.4.2 Idade	26
3.4.3 Vias de exposição	26
3.4.4 Sinais clínicos.....	27
3.5 Discriminação das intoxicações em 2017	27
3.5.1 Agentes	27
3.5.2 Idade	28

3.5.3 Vias de exposição	29
3.5.4 Sinais clínicos	29
4 INTOXICAÇÕES POR PRAGUICIDAS	30
4.1 Piretroides	30
4.1.1 Permetrina.....	31
4.1.2 Cipermetrina	32
4.2 Sinais clínicos	32
4.3 Tratamento.....	33
5 INTOXICAÇÃO POR AVERMECTINAS	35
5.1 Sinais Clínicos	36
5.2 Tratamento.....	36
6 INTOXICAÇÕES POR AINES	37
6.1 Acetaminofeno	37
6.1.2 Tratamento.....	38
7 INTOXICAÇÕES POR FENÓIS E DERIVADOS.....	40
7.1 Sinais clínicos	40
7.2 Tratamento.....	40
8 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

A popularidade dos gatos como animais de companhia tem crescido bastante, e a principal razão para tal é que os gatos estão se encaixando melhor que o cão nessa rotina moderna das pessoas que passam muitas horas fora de casa e têm pouca disponibilidade de tempo para lazer com o animal (HEATH, 2006). Cães e gatos têm algumas diferenças fisiológicas que implicam 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 indicações terapêuticas de fármacos indicados para outras espécies, principalmente o cão, para gatos (BREATHNACH, 2006).

As toxicoses em gatos são menos frequentes do que em cães, entretanto, devem ser levadas em consideração, pois apresentam um número importante de casos e normalmente têm índices de gravidade bastante altos (LITTLE, 2016; BREATHNACH, 2006). Além disso, algumas características comportamentais exclusivas dos felinos, como o hábito de higienizar-se com a língua (“*grooming*”), podem ser fatores determinantes para quadros de intoxicações nessa espécie (GRACE, 2012; MADDISON, 2006).

Este trabalho foi elaborado com o objetivo de trazer uma perspectiva regional e atual dos casos de intoxicação em gatos registrados em um centro de referência em toxicologia no estado do Rio Grande do Sul – Brasil, de forma a pontuar os principais agentes tóxicos relacionados aos casos e realizar uma revisão de literatura dos mesmos.

2 PARTICULARIDADES DA TERAPÊUTICA FELINA

Já é conhecido que os felinos são mais sensíveis a determinadas medicações que as demais espécies animais, entretanto, ainda faltam informações concretas sobre esquemas terapêuticos seguros para os felinos, o que pode resultar em erros na prescrição de medicamentos (SOUZA; AMORIM, 2008). A grande maioria dos casos onde ocorrem reações adversas ou toxicoses é advinda do desconhecimento das particularidades de metabolização hepática dos felinos, de sua estrutura particular da hemoglobina e pela escolha indevida das apresentações dos fármacos prescritos, como comprimidos ou cápsulas demasiadamente grandes (SOUZA; AMORIM, 2008; TREPANIER, 2016).

Ainda hoje, são muito comuns os casos de extrapolação de dosagens e indicações terapêuticas de outras espécies, principalmente a canina, pois o gato ainda é visto por muitos tutores e médicos veterinários como um “cão de menor porte” (SOUZA; AMORIM, 2008). Entretanto, pelas importantes diferenças no metabolismo dos fármacos, as prescrições e indicações terapêuticas para felinos devem ser cautelosas (TREPANIER, 2016).

No caso dos felinos, é muito comum haver uma diferença significativa entre o que foi prescrito e o que o gato realmente ingeriu. Isso ocorre porque, muitas vezes, os tutores não conseguem administrar as medicações de forma correta aos animais, pois, diferente dos cães, os gatos raramente aceitam medicamentos misturados na alimentação (SOUZA; AMORIM, 2008). Outro fator que deve ser levado em consideração sobre os felinos é a forma como se higienizam, pois a lambedura dos pelos pode aumentar as chances de exposição a agentes tóxicos utilizados de forma tópica, proposital ou acidentalmente, como os desinfetantes ou pesticidas. Entretanto, essa característica pode ser utilizada em favor dos gatos, propiciando a ingestão de medicamentos de uso terapêutico sem necessidade de contenção, somente aplicando a medicação em uma área propícia à lambedura (SOUZA; AMORIM, 2008; MADDISON, 2006).

2.1 Diferenças no metabolismo

A metabolização dos fármacos é o processo farmacocinético mais importante quando falamos de diferenças terapêuticas entre cães e gatos. Este processo auxilia na eliminação de substâncias, sejam elas fármacos ou agentes tóxicos e também, algumas vezes, provoca a inativação dos mesmos (SOUZA; AMORIM, 2008; MADDISON, 2006). O processo visa

transformar medicamentos lipossolúveis em hidrossolúveis para facilitar sua excreção, visto que aqueles que são relativamente hidrossolúveis não necessitam. A biotransformação se dá a partir da formação de metabólitos, que normalmente são inativos. Entretanto, muitos metabólitos formados ainda são ativos farmacologicamente e provocam efeitos diferentes das moléculas originais, podendo ainda, provocar efeitos tóxicos importantes (FLÓRIO; SOUZA, 2011; MADDISON, 2006; OSWEILER, 1998).

2.1.1 Reações de fase I e II

A biotransformação dos fármacos possui duas etapas, as reações de fase I e II. As maiores diferenças encontram-se na Fase II, entretanto, algumas deficiências no metabolismo de fase I podem ser responsáveis por quadros tóxicos, como ocorre na toxicidade do cloranfenicol (MADDISON, 2006).

Essas reações geralmente convertem o fármaco em um metabólito mais polar, através de reações de oxidação, redução ou hidrólise. Se os metabólitos formados na fase I foram adequadamente polares, serão excretados pelos rins, caso contrário, necessitarão de uma fase adicional. A fase II trata da conjugação dos fármacos ou metabólitos com moléculas grandes para torná-los de fácil eliminação e menos ativos. As moléculas mais utilizadas nessas reações de conjugação são o ácido glicurônico, o sulfato, o glutatião, a glicina, a cisteína, a glutamina, a taurina e os grupos metil e acetil. Dessas, a mais importante nos mamíferos é a conjugação com o ácido glicurônico (SOUZA; AMORIM, 2008).

As reações de fase II necessitam de enzimas de transferência específicas, as transferases e, no caso dos felinos, existe uma deficiência relativa nas conjugações com o ácido glicurônico, pois o felino tem concentrações muito baixas ou deficientes de algumas enzimas da família glicuronil-transferases. Como consequência, fármacos metabolizados por essa via podem ter meia vida prolongada em gatos (como é o caso da aspirina) e podem ocasionar efeitos tóxicos ou respostas farmacológicas exacerbadas (MADDISON, 2006; SOUZA; AMORIM, 2008). Entretanto, nem todas as substâncias que necessitam de conjugação com o ácido glicurônico serão tóxicas para os felinos: compostos endógenos, como as bilirrubinas, são formados normalmente como glicuronídeos (SOUZA; AMORIM, 2008).

2.2 Suscetibilidade do eritrócito felino à oxidação

O eritrócito felino tem características biológicas particulares, sua hemoglobina é mais suscetível a oxidações e, conseqüentemente, à formação de metemoglobina (SOUZA; AMORIM, 2008; MADDISON, 2006). Os gatos possuem dois tipos de hemoglobina (Hb), a HbA e a HbB, sendo a HbB menos estável que a HbA. Diferenças individuais na proporção entre essas duas hemoglobinas podem estar relacionadas com as variabilidades de cada felino no desenvolvimento de metemoglobinemia (ANJOS; BRITO, 2009).

As Hbs felinas contêm de oito a 20 grupos sulfidril reativos, mais que as hemoglobinas humanas e caninas que apresentam, respectivamente, dois e quatro. O maior número de grupos sulfidril pode ser responsável pela maior suscetibilidade felina às injúrias oxidativas (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA; AMORIM, 2008).

O glutatião ou glutatona (GSH) é sintetizado no eritrócito e é considerado o “guardião do eritrócito”, pois protege a Hb e outros componentes de injúrias oxidativas. Os agentes oxidantes ligam-se preferencialmente ao glutatião e por isso, só haverá danos oxidativos quando grandes quantidades dessas substâncias causarem a depleção dos níveis de GSH (SOUZA; AMORIM, 2008).

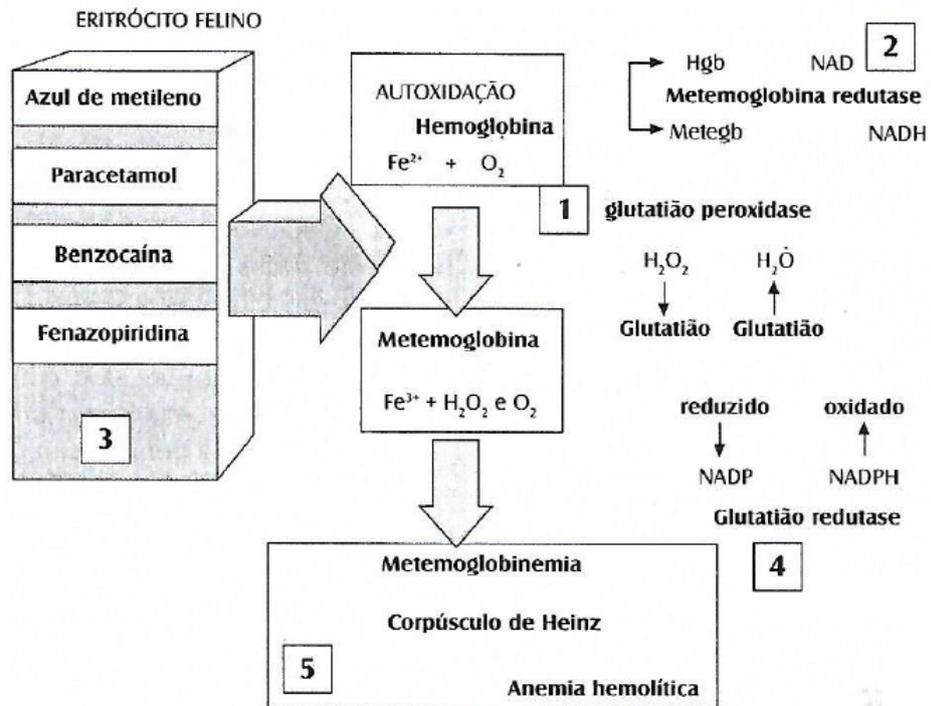
A formação da metemoglobina se dá pela oxidação do ferro presente na Hb por compostos endógenos e fármacos, de modo que o ferro passe do estado ferroso para o estado férrico. Os níveis normais de metemoglobina no sangue vão de 1% a 2% e o sistema enzimático metemoglobina-redutase faz o controle desses níveis reduzindo a metemoglobina à Hb. A redução nos níveis dessas enzimas ou o excesso de substâncias oxidativas pode resultar em manifestações clínicas de metemoglobinemia (ANJOS; BRITO, 2009; SOUZA; AMORIM, 2008).

Como é possível ver na Figura 1, alguns compostos e fármacos, como o paracetamol ou acetaminofeno, provocam o desenvolvimento de metemoglobinemia em felinos, podendo também acarretar na desnaturação oxidativa da hemoglobina, ocasionando a formação de Corpúsculos de Heinz. Esses corpúsculos, ao contrário da metemoglobina, são irreversíveis e aumentam a fragilidade dos eritrócitos, podendo ocasionar anemia hemolítica (SOUZA; AMORIM, 2008).

A metemoglobina é insuficiente no transporte de oxigênio, e a metemoglobinemia, juntamente com a anemia hemolítica, causam um quadro clínico de dificuldade respiratória,

depressão, fraqueza, palidez de mucosas, cianose, dispneia, edema facial, hipotermia, icterícia, dentre outros sinais clínicos (GRACE, 2011; ANJOS; BRITO, 2009).

Figura 1- Suscetibilidade do eritrócito felino à oxidação



Fonte: SOUZA; AMORIM (2002, p. 652).

3 LEVANTAMENTO DOS DADOS

Os dados contidos nesse trabalho foram obtidos pelo sistema de registros do CIT-RS. Os casos compõem exposições ou intoxicações em gatos no estado do Rio Grande do Sul entre os anos de 2005 e 2017. Pelo fato de os dados serem baseados em atendimentos por telefone aos tutores ou médicos veterinários, a veracidade dos dados é de inteira responsabilidade dos solicitantes.

A apresentação dos dados será dividida em duas partes: a primeira, que compõe um panorama geral desses 12 anos, e a segunda, onde é feita uma análise mais detalhada dos últimos quatro anos dos registros (2014 a 2017). As análises terão como foco principal os contatos com medicamentos de uso humano e veterinário, praguicidas e substâncias químicas, como solventes. Casos envolvendo domissanitários, plantas e picadas ou contatos com animais peçonhentos serão somente citados.

O CIT-RS presta serviços de acessoria e orientação frente a acidentes tóxicos via telefone. Os casos são todos registrados em seu sistema e anualmente, são divulgadas suas estatísticas. É importante salientar que o médico veterinário tem grande importância na coleta desses dados, pois segundo as estatísticas anuais do CIT-RS, o médico veterinário representa menos de 3% dos solicitantes. A baixa participação do veterinário no registro dessas ocorrências pode subestimar o número de animais intoxicados e prejudicar uma análise realista dos casos.

3.1 Panorama geral das intoxicações de 2005 a 2017

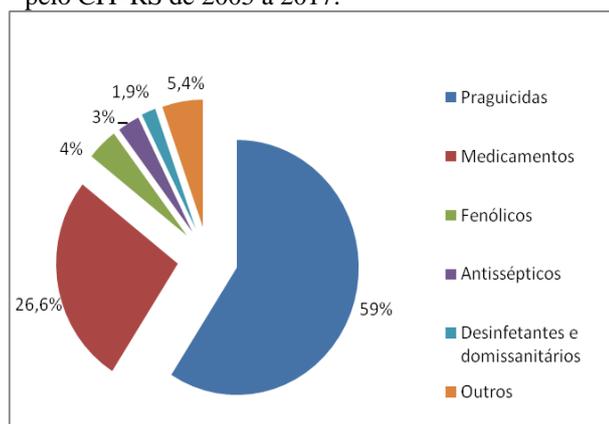
No total, foram registrados nesse período 10.122 casos de exposição ou intoxicação em animais, o que inclui diversas espécies. Por exposição entende-se, segundo o CIT-RS, que houve contato com um agente potencialmente tóxico, mas que não necessariamente houve intoxicação.

Os gatos representaram 6,75% (n=684) do total desses casos, sendo os agentes mais recorrentes pertencentes à classe dos praguicidas ou pesticidas, constituindo 59,06% (n=404) dos casos, levantando um importante alerta sobre a saúde dos nossos felinos.

Como é mostrado na Figura 2, o segundo grupo de agentes mais envolvidos nos casos foram os medicamentos, representando 26,6% (n=182), seguidos pelos fenólicos, que representaram 4% (n=28) dos registros e são uma categoria composta por um só agente, a

Creolina®, que é composta por uma mistura de cresóis e fenóis associados a hidrocarbonetos aromáticos. Na Figura 2 também estão representados os demais grupos de agentes que representaram a maior casuística nesses 12 anos. Foram enquadrados na seção “Outros” os agentes que não atingiram mais de 3% dos casos registrados.

Figura 2 – Principais grupos envolvidos nos casos de exposição ou intoxicação em gatos no RS registrados pelo CIT-RS de 2005 a 2017.



Fonte: o próprio autor (2018).

Dentro do grupo dos praguicidas, o agente de maior casuística foi a permetrina, um piretroide (Tipo 1) muito utilizado como pulicida em formulações para cães. Esse agente foi responsável por 32,68% (n=132) dos casos envolvendo praguicidas e 19,29% de todos os casos de exposição ou intoxicação registrados no período.

Na Tabela 1 é possível analisar de forma mais detalhada os grupos ou agentes envolvidos e o número de casos registrados, bem como a porcentagem que cada um representa nos casos relacionados somente aos praguicidas e nos casos gerais dentro do período (2005-2017).

Tabela 1 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos praguicidas e dos casos gerais do período (2005-2017).

Grupo/Agente	Nº de casos	% (grupo)	% (geral)
Permetrina	132	32,68	19,29
Cipermetrina	52	12,87	7,60
Fipronil	38	9,40	5,55
Organofosforado	34	8,41	4,97
Imidacloprida	29	7,17	4,23
Deltametrina	29	7,17	4,23
Outros piretroides	27	6,18	3,65
Amitraz	21	5,19	3,07
Metopreno	18	4,45	2,63

Carbamatos	12	2,97	1,75
Butóxido de piperonila	7	1,73	1,02
Nitempiram	5	1,23	0,73

Fonte: O próprio autor (2018).

Os pesticidas ou praguicidas são amplamente usados em medicina veterinária e muitas vezes são utilizados na espécie felina sem o devido cuidado ou conhecimento sobre suas sensibilidades e particularidades. É papel do Médico Veterinário orientar os tutores sobre os melhores manejos de controle de parasitas para evitar casos de intoxicações que podem por em risco a saúde do animal.

Os medicamentos incluem diversas classes, e na Tabela 2 é possível observar mais detalhadamente os agentes enquadrados nesse grupo e que serão mencionados neste trabalho, bem como as porcentagens relacionadas aos casos em que estão envolvidos. Nas Tabelas 3 e 4 estão detalhados os grupos dos anti-helmínticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINES), respectivamente.

Tabela 2 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos medicamentos e dos casos gerais do período (2005-2017).

Medicamentos	Nº de casos	% (grupo)	% (geral)
Anti-helmínticos	74	40,65	10,8
AINES	66	36,26	9,65
Antibióticos	17	9,35	4,48
Antidepressivos e benzodiazepínicos	15	8,25	2,2
Anti-histamínicos	8	4,39	1,17
Anestésicos/Sedativos	2	1,1	0,3

Fonte: O próprio autor (2018).

Tabela 3 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos anti-helmínticos e dos casos gerais do período (2005-2017).

Anti-helmínticos	Nº de casos	% (grupo)	% (geral)
Ivermectina	39	52,7	5,7
Levamisol	11	14,8	1,6
Praziquantel	9	12,6	1,3
Pirantel	8	10,7	1,16
Milbemicina	4	5,3	0,6
Moxidectina	2	2,6	0,3
Fembendazol	1	1,3	0,15

Fonte: O próprio autor (2018).

Tabela 4 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos AINES e dos casos gerais do período (2005-2017).

AINES	Nº de casos	% (grupo)	% (geral)
Paracetamol	24	36,36	3,5
Ibuprofeno	10	15,15	1,46
Dipirona	6	9,3	0,87
Cetoprofeno	5	7,57	1,02
Ácido acetilsalicílico	5	7,57	1,02
Diclofenaco	4	6	0,58
Carprofeno	4	6	0,58
Nimesulida	3	4,54	0,43
Outros	5	7,51	1,02

Fonte: O próprio autor (2018).

3.2 Discriminação das intoxicações em 2014

No ano de 2014 foram atendidos pelo CIT-RS, em seu plantão emergencial com atendimentos pelo telefone, 22.579 casos ao total. Desses, 674 (2,99%) eram exposições ou intoxicações em espécies animais e 137 delas envolviam felinos, representando 0,606% do total de casos e 20,32% dos casos envolvendo animais.

3.2.1 Agentes

Dos principais agentes envolvidos, incluem-se os praguicidas (49,63%; n=68), as plantas (11,68%; n=16), outros agentes (13,14%; n=18), medicamentos (14,6%; n=20) e agentes desconhecidos (9,5%; n=13), que constituem substâncias cujos solicitantes não sabiam informar o nome ou casos onde suspeitava-se de intoxicação mas não havia confirmação do contato com agentes tóxicos. Na Tabela 5 constam as porcentagens representadas pelos grupos citados e também inclui outros agentes que não foram tão significativos e não atingiram mais de 3% dos casos.

Tabela 5 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2014.

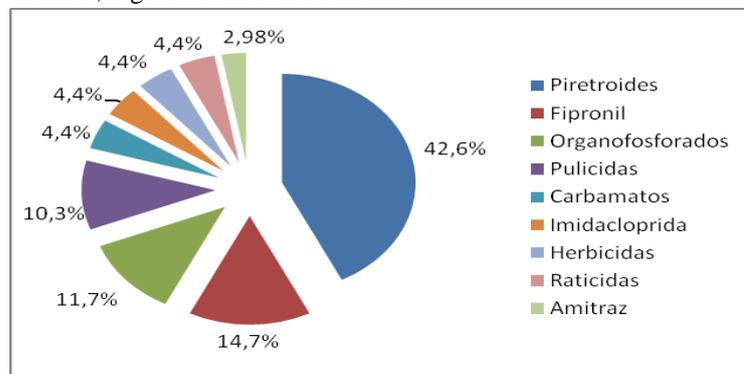
Grupos/Agentes Tóxicos	Nº de casos	%
Praguicidas	68	49,63
Medicamentos	20	14,60
Plantas	16	11,68
Desconhecidos	13	9,50
Animais peçonhentos	4	2,91
Fenólicos	3	2,19
Desinfetantes/domissanitários	3	2,19

Antissépticos	2	1,45
Outros	18	13,13

Fonte: o próprio autor (2018).

Entre os praguicidas, o grupo dos piretroides foi o mais recorrente, com 29 casos, representando 21,16% do total e 42,64% dos casos relacionados a praguicidas. O segundo agente mais envolvido nas exposições ou intoxicações dessa categoria foi o fipronil, com 14,7% (n=10) e os organofosforados com 11,7% (n=8) dos casos, conforme é possível visualizar na Figura 3.

Figura 3 – Distribuição dos casos relacionados a praguicidas em felinos, registrados no ano de 2014.



Fonte: O próprio autor (2018).

No grupo dos medicamentos, os agentes que mais se repetiram foram os AINES e os anti-helmínticos, ambos representando 30% (n=6) dessa categoria. Dos anti-helmínticos, a ivermectina foi o mais envolvido nos casos, representando 10% (n=2) dos medicamentos e 33,33% dos anti-helmínticos. Na Tabela 6 é possível observar mais detalhadamente os agentes encontrados nesse grupo.

Tabela 6 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos medicamentos e dos casos gerais ocorridos no ano de 2014.

Medicamentos	Nº de casos	% (grupo)	% (geral)
AINES	6	30	0,87
Anti-helmínticos	6	30	0,87
Antifúngicos	2	10	0,29
Antibióticos	1	5	0,14
Anti-histamínicos	1	5	0,14
Outros	4	20	0,58

Fonte: O próprio autor (2018).

3.2.2 Idade

Dos casos registrados no ano de 2014, mais da metade envolveu animais com mais de um ano de idade, representando 50,36% (n=69) dos casos. O restante dos casos teve representatividade de 39,42% (n=54) de animais com idades menores ou iguais a um ano, e os demais, tiveram idade desconhecida ou ignorada, representando 10,22% (n=14).

3.2.3 Vias de exposição

A forma de exposição mais relacionada aos casos foi a via oral (49,60%; n=68), seguida pela via cutânea com 34,30% (n=47), via ignorada ou desconhecida com 10,2% (n=14), via respiratória com 3% (n=4), via inoculação ou contato com 2,2% (n=3) e com um único caso, por via IM (0,7%).

3.2.4 Sinais clínicos

Os sinais clínicos aqui referidos são inespecíficos e foram relatados pelo solicitante no momento do primeiro atendimento. Alguns casos não têm sintomatologia clínica referida no presente atendimento e esses estão referidos como “Assintomáticos” na Tabela 7 e representam 13,14% (n=18) dos casos. Entretanto, o fato de não haver sintomas no momento do atendimento não significa que o caso não progrediu para tal, é possível que o tempo de contato com o agente tóxico fosse muito recente ou a exposição não foi significativa.

A maioria dos animais que entrou em contato com os agentes tóxicos aqui referidos apresentou: vômitos, sialorreia, ataxia ou incoordenação, tremores musculares, convulsões, midríase, agitação e/ou taquipneia. Não são excluídas coexistências dos sinais clínicos, a separação é somente para facilitar a informação.

Tabela 7 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2014.

Sinais clínicos	Nº de casos	%
Vômitos	32	23,36
Sialorreia	27	19,70
Ataxia ou incoordenação	16	11,68
Tremores musculares	16	11,68
Convulsões	9	6,56
Midríase	9	6,56

Agitação	7	5,10
Taquipneia	4	2,92
Assintomáticos	18	13,14

Fonte: o próprio autor (2018).

3.3 Discriminação das intoxicações em 2015

No ano de 2015 foram registrados 22.336 casos de exposições ou intoxicações pelo CIT-RS, dos quais 688 eram casos de espécies animais e 128 envolvendo felinos, esse último representando 18,60% dos casos não humanos e 0,573% do total dos casos.

3.3.1 Agentes

Dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicações ou exposições em felinos, o grupo dos praguicidas representa exatamente 50% dos registros (n=64). Em relação aos medicamentos, que representam 11,71% (n=15) dos casos, os agentes tóxicos mais envolvidos foram o acetaminofeno, ou paracetamol, com 26,66% (n=4) e a ivermectina, com 20% (n=3) do grupo.

Agentes diversos, classificados como “Outros” na Tabela 8, vêm logo em seguida com 14,85% (n=19) e têm como principal agente envolvido o Thinner® um solvente para tintas e vernizes, que correspondeu a 31,58% (n=6) dos casos dessa categoria. Os “Alimentos” referidos na Tabela 8 incluem aqueles alimentos contraindicados para felinos como cebola, alho e chocolate.

Tabela 8 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2015.

Grupos/Agentes	Nº de casos	%
Praguicidas	64	50
Medicamentos	15	11,71
Desconhecidos	13	10,15
Plantas	9	7
Animais peçonhentos	7	5,46
Fenólicos	5	3,90
Alimentos	3	2,34
Desinfetantes/domissanitários	2	1,50
Outros	19	14,85

Fonte: o próprio autor (2018).

Dos praguicidas mais envolvidos nesses casos, os piretroides são os que novamente, mais aparecem. Eles foram responsáveis por 53,12% (n=34) dos casos dessa categoria e

26,56% de todos os casos registrados no período. Em seguida, a imidacloprida, com 9,37% (n=6) e o amitraz e os organofosforados, ambos com 7,81% (n=5). A Tabela 9 evidencia os demais grupos de praguicidas envolvidos nos casos e mostra suas representações em porcentagens.

Tabela 9 – Agentes e grupos, número de casos e as respectivas porcentagens dentro do grupo dos praguicidas e dos casos gerais no ano de 2015.

Grupo/Agente	Nº de casos	% (grupo)	% (geral)
Piretroides	34	53,12%	26,56
Imidacloprida	6	9,37%	4,68
Organofosforados	5	7,81%	3,9
Amitraz	5	7,81%	3,9
Fipronil	3	4,68%	2,34
Carbamatos	3	4,68%	2,34
Raticidas	2	3,12%	1,56
Outros	6	9,37%	4,68

Fonte: o próprio autor (2018).

3.3.2 Idade

Dentro do referido período, a maioria dos casos envolveram gatos com idade superior a um ano, representando 41,4% (n=53). O restante dos casos teve o envolvimento de animais com idades menores ou iguais a um ano, representando 39,85% (n=51) e idades ignoradas ou desconhecidas que representaram 18,75% (n=24).

3.3.3 Vias de exposição

A via cutânea foi a mais envolvida, contando com 43,75% (n=56) dos casos. Em seguida, aparece a via oral, com 33,60% (n=43), seguida pela via ignorada ou desconhecida, com 10,94% (n=14), via inoculação ou contato, com 4,69% (n=6), via respiratória, com 3,9% (n=5), via parenteral, 2,34% (n=3) e via retal, com 0,8% (n=1).

3.3.4 Sinais clínicos

Todos os sinais apresentados foram inespecíficos e referentes ao primeiro atendimento realizado pelo CIT-RS. Animais que não apresentavam sinais clínicos no primeiro atendimento foram enquadrados como “Assintomáticos” (Tabela 10).

A maioria dos animais que entrou em contato com os agentes tóxicos aqui referidos apresentou: sialorreia, vômitos, tremores musculares, ataxia e/ou incoordenação, midríase, agitação, convulsões e/ou taquipneia. Não são excluídas coexistências dos sintomas, a separação é somente para facilitar a informação.

Tabela 10 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2015.

Sinais clínicos	Nº de casos	%
Sialorreia	30	23,43
Vômitos	24	18,75
Tremores musculares	20	15,62
Ataxia ou incoordenação	17	13,28
Midríase	15	11,71
Agitação	9	7,03
Convulsões	5	3,90
Taquipneia	4	3,12
Assintomáticos	12	9,37

Fonte: o próprio autor (2018).

3.4 Discriminação das intoxicações em 2016

No ano de 2016 foram registrados 23.945 casos pelo CIT-RS, sendo 538 os casos animais e representando 2,24% do total. Os felinos foram envolvidos em 88 casos, com representatividade de 16,35% dos casos animais e 0,36% do total.

3.4.1 Agentes

Os agentes mais envolvidos nos casos do respectivo ano foram os praguicidas, com 39,77% (n=35), os medicamentos, com 14,77% (n=13) e as plantas, com 11,36% (n=10). Na Tabela 11 estão demonstrados os demais agentes envolvidos nos casos registrados no ano de 2016.

Tabela 11 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2016.

Grupo/Agente	Nº de casos	%
Praguicidas	35	39,77%
Medicamentos	15	14,77%
Plantas	10	11,36%
Desconhecidos	7	7,96%
Animais peçonhentos	6	6,81%
Desinfetantes/domissanitários	6	6,81%
Antissépticos	1	1,14%

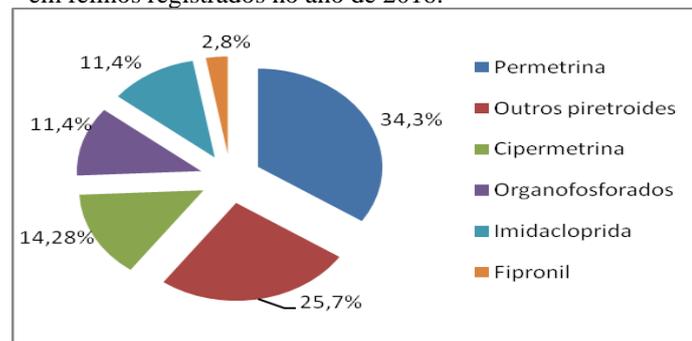
Alimentos	1	1,14%
Outros	7	7,96%

Fonte: o próprio autor (2018).

Em relação aos medicamentos, os AINES estavam envolvidos no maior número de casos, representando 26,66% (n=4), seguidos pelos anti-helmínticos, com 13,33% (n=2) da categoria.

Os agentes que mais estiveram envolvidos nos casos foram os piretroides, com 29,54% (n=26) do total, sendo que a permetrina corresponde 34,3% (n=12) dos casos envolvendo praguicidas e 13,63% do total de casos no ano de 2016. Os demais praguicidas envolvidos estão descritos na Figura 4, com suas respectivas porcentagens em relação ao grupo.

Figura 4 – Distribuição dos casos relacionados a praguicidas em felinos registrados no ano de 2016.



Fonte: o próprio autor (2018).

3.4.2 Idade

No ano de 2016 a maioria dos animais envolvidos nos casos tinha idade menor ou igual a um ano, representando 47,74% (n=42). Os demais tinham idades maiores que um ano, totalizando 38,65% (n=34), e idades desconhecidas ou ignoradas, representando 13,61% (n=12).

3.4.3 Vias de exposição

A via de exposição mais envolvida nos casos foi a via cutânea, com 46,6% (n=41), seguida pela via oral com 31,82% (n=28), via desconhecida ou ignorada com 7,96% (n=7), via inoculação ou contato com 6,82% (n=6) e vias respiratória e otológica, ambas com 3,4% (n=3).

3.4.4 Sinais clínicos

Todos os sinais apresentados foram inespecíficos e referentes ao primeiro atendimento realizado pelo CIT-RS. Animais que não apresentavam sinais clínicos no primeiro atendimento foram enquadrados como “Assintomáticos” (Tabela 12).

A maioria dos animais que entrou em contato com os agentes tóxicos aqui referidos apresentou: sialorreia, vômitos, convulsões, tremores musculares, agitação, ataxia ou incoordenação, midríase e/ou taquicardia. Não são excluídas coexistências dos sintomas, a separação é somente para facilitar a informação.

Tabela 12 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2016.

Sinais clínicos	Nº de casos	%
Sialorreia	21	23,86%
Vômitos	14	15,91%
Convulsões	13	14,77%
Tremores musculares	12	13,64%
Agitação	12	13,64%
Ataxia ou Incoordenação	12	13,64%
Midríase	10	11,36%
Taquicardia	6	6,81%
Mioclonia	3	3,40%
Assintomáticos	8	6,25%

Fonte: o próprio autor (2018).

3.5 Discriminação das intoxicações em 2017

No ano de 2017, o CIT-RS atendeu 26.195 casos, sendo 550 casos de animais no estado do RS, e desses, 127 casos envolvendo felinos, o que corresponde a 23% das exposições animais e 0,49% do total.

3.5.1 Agentes

Os agentes mais envolvidos foram os praguicidas, com 44,88% (n=57) dos casos, seguidos pelos medicamentos, que corresponderam a 18,9% (n=24). Os demais agentes envolvidos estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13 – Grupos dos agentes mais recorrentes nos casos de intoxicação ou exposição em felinos registrados no ano de 2017.

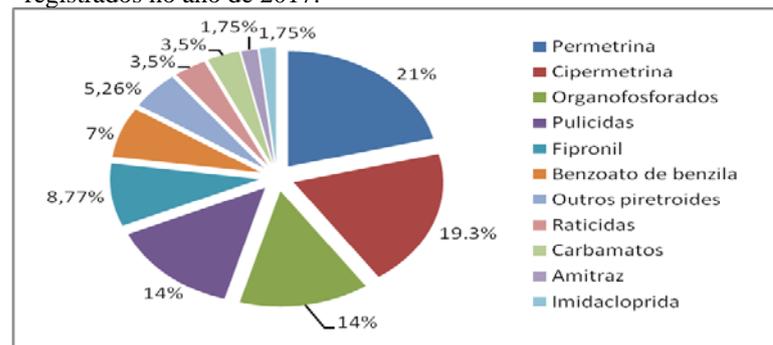
Grupo/Agente	Nº de casos	%
Praguicidas	57	44,88
Medicamentos	24	18,9
Plantas	10	7,87
Animais peçonhentos	8	6,30
Desconhecidos	6	4,72
Desinfetantes/domissanitários	5	3,93
Alimentos	3	2,36
Antissépticos	2	1,57
Outros	12	9,44

Fonte: o próprio autor (2018).

Em relação aos praguicidas, os piretroides novamente são os mais envolvidos, representando 45,6% (n=26) da categoria, tendo como principal agente envolvido nos casos a permetrina, que representou 46,15% (n=12) dos piretroides e 21% do total de praguicidas envolvidos nos casos, conforme observado na Figura 5.

Dos medicamentos, os anti-helmínticos estavam envolvidos em 50% dos casos (n=12). Desses, a ivermectina foi a mais associada aos casos, com 20,83% (n=5) do grupo dos medicamentos e 41,66% do subgrupo dos anti-helmínticos. O segundo grupo de agentes mais recorrentes nos casos relacionados aos medicamentos foi os AINES, que representaram 12,5% (n=3) dos casos dessa categoria.

Figura 5 – Distribuição dos casos relacionados a praguicidas em felinos registrados no ano de 2017.



Fonte: o próprio autor (2018).

3.5.2 Idade

No ano de 2017 a maioria dos animais envolvidos tinha idades superiores a um ano, representando 44% (n=56). Os demais, tinham idades menores ou iguais a um ano (37,8%; n=48) do total ou idades ignoradas ou desconhecidas (18,2%; n=23).

3.5.3 Vias de exposição

A via mais observada nos casos registrados no ano de 2017 foi a via cutânea, com 49,6% (n=63) dos casos, seguida pela via oral, com 39,3% (n=50), vias inoculação ou contato e desconhecidas ou ignoradas, ambas com 4,7% (n=6) e via ambiental com 1,6% (n=2). É importante salientar que na exposição ambiental, onde o animal tem contato com o produto de forma direta e muitas vezes indireta, como na contaminação de objetos, por exemplo, comedouros, também é possível que haja exposição oral.

3.5.4 Sinais clínicos

Todos os sinais apresentados foram inespecíficos e referentes ao primeiro atendimento realizado pelo CIT-RS. Animais que não apresentavam sinais clínicos no primeiro atendimento foram enquadrados como “Assintomáticos” (Tabela 14).

A maioria dos animais que entrou em contato com os agentes tóxicos aqui referidos apresentou: vômitos, sialorreia, ataxia ou incoordenação, tremores musculares, convulsões, agitação, midríase e/ou taquipneia. Não são excluídas coexistências dos sintomas, a separação é somente para facilitar a informação.

Tabela 14 – Sinais clínicos registrados nos casos de felinos expostos a agentes tóxicos no ano de 2017.

Sinais clínicos	Nº de casos	%
Vômitos	27	21,20%
Sialorreia	24	18,90%
Ataxia ou incoordenação	14	11,00%
Tremores musculares	11	8,66%
Convulsões	10	7,90%
Agitação	10	7,90%
Midríase	8	6,30%
Taquipneia	7	5,50%
Assintomáticos	21	16,50%

Fonte: o próprio autor (2018).

4 INTOXICAÇÕES POR PRAGUICIDAS

Embora muito importantes para a produção de alimentos e para a saúde animal e humana, todos os praguicidas são potencialmente tóxicos e podem contaminar todo o ecossistema, bem como alimentos de origem vegetal e animal e seus subprodutos (SPINOSA; XAVIER, 2008). Para que esses praguicidas sejam mais estáveis e passíveis de comercialização, são adicionadas substâncias inertes às composições, como solventes, aditivos ou adjuvantes. Tais substâncias podem acentuar o potencial tóxico desses produtos aumentando a gravidade da sintomatologia clínica (SPINOSA; XAVIER, 2008).

4.1 Piretroides

Os piretroides são análogos sintéticos das piretrinas que são produzidas a partir de extratos de flores que levam o nome de Piretros, do gênero *Chrysanthemum* (OSWEILER, 1998). A ação desses piretroides é semelhante a das piretrinas, entretanto, mais estáveis e com alta potência inseticida. São agrupados em Tipo I e Tipo II, baseado nas diferenças em suas estruturas químicas.

Em veterinária, essas substâncias são frequentemente usadas no controle de ectoparasitas, principalmente pela via tópica, e embora apresentem perfis de segurança favoráveis, os gatos parecem ser mais sensíveis que outras espécies, principalmente, em virtude de sua baixa capacidade de biotransformação (NORSWORTHY, 2011; BREATHNACH, 2006).

Os produtos comerciais contendo essa substância em sua formulação são vendidos sem a necessidade de prescrição médica, o que facilita que o tutor utilize de forma inadequada, expondo os gatos aos riscos dessa intoxicação. Além disso, as formulações comerciais, muitas vezes, são associações de piretroides com organofosforados, carbamatos ou outros agentes, para potencializar o efeito inseticida, o que acaba agravando os quadros tóxicos (ANDRADE, 2008).

Os piretroides Tipo I são aqueles que não possuem em sua composição a estrutura α -ciano, como por exemplo: a permetrina, a piretrina, a aletrina e a cismetrina, ao contrário dos piretroides Tipo II, que contêm essa estrutura, como por exemplo: a alfametrina, a cipermetrina, a deltametrina e a cialotrina (OSWEILER, 1998; ANDRADE, 2008; SARTOR; SAKATE; SANTARÉM, 2011).

Os representantes dessa classe de praguicida têm característica de serem lipofílicos, o que facilita a penetração nos artrópodes. Eles são absorvidos rapidamente pelo trato gastrointestinal dos mamíferos e tem menor absorção por via cutânea, sendo sua biotransformação muito rápida e seus metabólitos conjugados normalmente com a glicina e/ou ácido glicurônico e/ou sulfatos, sofrendo excreção renal (ANDRADE, 2008; SARTOR; SAKATE; SANTARÉM, 2011).

A ação desses praguicidas se dá, principalmente, nos canais de sódio das membranas axonais, diminuindo e retardando a condutância de sódio e suprimindo o efluxo de potássio, resultando em descargas elétricas repetitivas, no caso dos Tipo I, ou despolarização das membranas, no caso dos Tipo II. Além disso, são descritas ações promovendo inibição de Ca^{+2} , Mg^{+2} – ATPase e de calmodulina (ANDRADE, 2008; SARTORI; SAKATE; SANTARÉM, 2011).

Os piretroides Tipo II ainda atuam como agonistas dos receptores colinérgicos nicotínicos e como antagonistas nos receptores do GABA (ANDRADE, 2008; SARTORI; SAKATE; SANTARÉM, 2011).

4.1.1 Permetrina

Pertencentes ao grupo de piretroides Tipo I, elas são amplamente usadas em ectoparasiticidas para cães e, normalmente, estão envolvidas em intoxicações nos gatos quando os tutores administram inadvertidamente o mesmo pulicida em cães e gatos, ou quando há superdosagem por via tópica ou oral. Lembrando que o hábito de lambadura do gato é um potente agravante nessas intoxicações, pois muitas vezes eles entram em contato com o agente lambendo o pelo de outros animais (ANDRADE, 2008; SARTOR; SAKATE; SANTARÉM, 2011; BREATHNACH, 2006).

Assim como foi visto nesse presente estudo, a permetrina tem sido associada ao maior número de casos de intoxicações em gatos quando se trata de pesticidas. O gato é bastante sensível a ela, possivelmente pela deficiência em enzimas da família glicuronil-transferase (RICHARDSON; LITTLE, 2016).

Alguns produtos comerciais bastante conhecidos são a base de permetrina ou possuem esse pulicida em sua composição, como por exemplo o shampoo antipulgas e sarnicida Maticura®, o pulicida para cães Advantix®, o spray antipulgas e carrapatos para cães da Ibasa®, o antipulgas para cães Pulgoff® e o antipulgas e carrapatos Vectra® 3D.

4.1.2 Cipermetrina

Pertence aos piretroides Tipo II e, portanto, contém a estrutura α -ciano. Sua utilização normalmente se dá na forma de pulverização no ambiente para controle de ectoparasitas ou em sistemas produtivos para afastar as pragas das plantas. Existem muitos produtos comerciais a base de cipermetrina ou que levam essa substância em sua composição, como por exemplo: o Cyperpour 15®, o Cipermade 250 SC®, o Cythrin garden® e o Ciperallvet®.

O uso dentro de casa e a contaminação cutâneo-oral (via lambadura dos pelos) é a forma mais comum de intoxicações nos gatos.

4.2 Sinais clínicos

Os piretroides podem causar intoxicações agudas, subagudas ou crônicas que variam com o tempo de exposição e em geral suas manifestações clínicas variam de acordo com a estrutura do composto (Tipo I e II). Em geral, piretroides do tipo I causam a síndrome T (tremor), que normalmente inicia-se com o aparecimento de tremores finos, que progridem até que os animais fiquem prostrados e com tremores generalizados. Decorrente da excessiva atividade muscular, ainda pode ocorrer o aumento da temperatura corporal. Os piretroides do tipo II causam a síndrome CS (coreoatetose e salivação), que usualmente se inicia pelo aparecimento do comportamento de escavar ou criar tocas, progredindo para hipersalivação, locomoção anormal e tremores acentuados que evoluem para coreoatetose e convulsões clônicas (RIGHI; BERNARDI; PALERMO-NETO, 2008).

Entretanto, é importante salientar que em animais de companhia, como cães e gatos, os sinais clínicos dessas intoxicações, tanto as causadas pelos piretroides do tipo I como pelos do tipo II são bastante semelhantes e normalmente incluem: hiperexcitabilidade ou depressão, hipersalivação, vômitos, diarreia, anorexia, respiração irregular à dispneia, tremores musculares generalizados, convulsões, hipertermia e ataxia, sendo os sinais nervosos os mais predominantes (ANDRADE, 2008; RIGHI; BERNARDI; PALERMO-NETO, 2008; GRACE, 2012; RICHARDSON; LITTLE, 2016; WISMER, 2016). Tais sinais geralmente ocorrem rapidamente, em um período que vai de poucos minutos a algumas horas do contato (OSWEILER, 1998; ANDRADE, 2008).

4.3 Tratamento

O tratamento para essas intoxicações é basicamente de suporte e descontaminação externa. Em casos de exposição cutânea recente, o gato que estiver assintomático deve ser banhado com detergente ou xampu neutro e água morna. Deve-se evitar o uso de água muito quente, pois pode aumentar a perfusão e a absorção do agente tóxico (RICHARDSON; LITTLE, 2016).

No caso de animais que cheguem sintomáticos ao atendimento, a conduta deve ser de estabilizar o paciente antes de banhá-lo, isso porque o banho pode descompensar ainda mais o estado do animal (MANOEL, 2008). É muito importante monitorizar a temperatura do paciente para não haver hipotermia após o banho, o que poderia agravar o quadro clínico (GRACE, 2012). Nos casos onde houver ingestão recente, pode-se usar eméticos ou proceder à lavagem gástrica e após, utilizar carvão ativado (ANDRADE, 2008).

O suporte ao paciente felino nesses casos se dá principalmente pelo controle das convulsões e distúrbios musculares. Se necessário, pode-se administrar anticonvulsivantes, como o diazepam e anestésicos inalatórios ou gerais, promovendo alívio dos sintomas neuromusculares e relaxamento do animal (GRACE, 2012; RICHARDSON; LITTLE, 2016). Embora não sejam compostos que tenham ação tóxica direta nos rins ou fígado, a fluidoterapia IV pode ser usada para proteger os rins de uma possível mioglobulinúria secundária à rabdomiólise (WISMER, 2016).

A alcalinização da urina com bicarbonato de sódio (VO, na dose de uma colher de chá de bicarbonato em meio copo de água, durante três a quatro dias) pode ser uma medida bastante útil, pois acelera a eliminação da substância, visto que os piretroides são instáveis em meios alcalinos (ANDRADE, 2008). Em casos acentuados de hipersecreção, como sialorreia excessiva, é indicado o uso de atropina (0,02-0,04 mg/kg, IM ou SC) e tem-se bons resultados em sua utilização (ANDRADE, 2008).

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; RICHARDSON; LITTLE, 2016).

É importante salientar que, como as apresentações comerciais normalmente têm outros praguicidas associados em sua formulação, a gravidade das intoxicações pode variar. É

importante que o médico veterinário tenha conhecimento de qual produto foi utilizado e sua composição para proceder aos manejos corretos.

5 INTOXICAÇÃO POR AVERMECTINAS

As avermectinas, pertencentes à classe das lactonas macrocíclicas, possuem atividade contra parasitoses internas e externas, à exceção dos cestódeos e trematódeos (ALMEIDA; AYRÉS, 2011). As avermectinas são moléculas obtidas a partir da fermentação natural do actinomiceto *Streptomyces* spp., fazendo parte desse grupo ivermectina, abamectina, doramectina, selamectina e eprinomectina (ANDRADE, 2008).

Os quadros de intoxicação em pequenos animais ocorrem por abuso de dose ou dada a sensibilidade da espécie ou raça, como no caso dos cães das raças border collie, pastor de shetland, pastor australiano e old english sheepdog, pois esses possuem uma mutação genética que os torna mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do agente. Todos os casos de intoxicação, principalmente com a ivermectina, são sempre considerados graves, devido ao comprometimento causado (ANDRADE, 2008; MORADOR, 2011).

Após sua administração, 95% da dose é metabolizada no fígado e permanece por longo tempo nesse tecido, principalmente se administrada por via SC (ANDRADE, 2008). A principal via de excreção é a fecal, responsável por cerca de 98%, sendo o remanescente excretado pela urina, e em fêmeas lactantes até 5% pode ser excretada no leite (ANDRADE, 2008).

As avermectinas agem na modulação da neurotransmissão, *i.e.*, na potenciação e/ou ativação direta dos canais de cloreto controlados pelo glutamato e dos canais de cloreto controlados pelo GABA. Essa interferência com o receptor ou ligação com os canais de cloreto promovem ações inibitórias sobre o parasita (ANDRADE, 2008).

Nas doses recomendadas, elas são potencialmente seguras aos mamíferos. Essa seletividade deve-se ao fato de que, nessas espécies, os canais iônicos mediados por GABA encontram-se majoritariamente no SNC e as avermectinas não atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), exceto em superdosagens e em reações de idiosincrasia (ANDRADE, 2008; MORADOR, 2011; ALMEIDA; AYRÉS, 2011).

Em gatos, a margem de segurança tem se mostrado grande. Estudos demonstraram que não apareceram sinais de toxicidade em gatos que receberam ivermectina na dose de 750 µg/kg por via oral ou 500 µg/kg por via SC (ANDRADE, 2008). Entretanto, os casos de intoxicação com ivermectina nessa espécie são frequentemente causados por uma administração muito acima da dosagem terapêutica (400 µg/kg) ou utilizando formulações para grandes animais (MORADOR, 2011).

Devido à imaturidade da BHE, animais jovens são mais suscetíveis a intoxicações pelas avermectinas em geral. Segundo Andrade (2008), deve-se evitar o uso em cães e gatos menores de dois meses de idade, principalmente tratando-se da ivermectina.

5.1 Sinais Clínicos

Quando ultrapassam a BHE, as avermectinas causam redução da resistência da membrana celular, manifestando sintomatologia nervosa. Normalmente, vêem-se os sinais clínicos em algumas horas da administração, mas é possível que sejam vistos em até 24 h da exposição (ANDRADE, 2008; MORADOR, 2011). Segundo Morador (2011), em gatos, os sinais mais relatados são: ataxia, vocalização, desorientação, tremores, midríase, perda de reflexo pupilar, bradicardia, hipotermia, coma e morte.

5.2 Tratamento

As intoxicações por ivermectina não possuem antídoto específico, sendo o tratamento composto por medidas sintomáticas e de suporte, que podem incluir fluidoterapia, reposição eletrolítica, manutenção nutricional e de temperatura e manejo do decúbito (o paciente pode permanecer comatoso por vários dias). Existe um relato de sucesso no tratamento com a utilização de neostigmina (IV) numa intoxicação grave em um felino (ANDRADE, 2008). Se a administração for oral e recente (em até duas horas) é indicado provocar êmese ou realizar lavagem gástrica, utilizando carvão ativado em múltiplas doses e catárticos salinos devido à circulação êntero-hepática (MORADOR, 2011).

6 INTOXICAÇÕES POR AINES

Essa categoria é muito ampla, envolvendo inúmeros fármacos e incluindo muitos que são de uso humano e têm sua utilização não recomendada em felinos. O principal agente envolvido é o acetaminofeno, ou paracetamol, que apesar de não ser um AINE propriamente dito é usualmente classificado como tal.

6.1 Acetaminofeno

O acetaminofeno, ou paracetamol, tem seu uso amplamente conhecido como analgésico e antipirético na medicina humana e sua venda é livre, não havendo necessidade de retenção de receita, além de possuir um baixo custo e ser facilmente encontrado nas farmácias. É provável que em função de sua utilização antiálgica muito popular entre as pessoas, a maioria dos casos de intoxicação em gatos ocorra quando o tutor, na tentativa de aliviar algum tipo de dor ou desconforto do animal, administra o medicamento (GRACE, 2011).

Tanto o paracetamol quanto a fenacetina, que é convertida ao paracetamol, são extremamente tóxicos para os felinos e não existe um protocolo terapêutico seguro para gatos. Em certos casos, uma única dose de 10 mg/kg já pode causar quadros tóxicos e sinais clínicos (GRACE, 2011; RICHARDSON; LITTLE, 2016).

A sensibilidade do felino a esse composto deve-se à deficiência na glicuronidação e rápida saturação da via de sulfatação, o que acaba gerando grandes quantias de um metabólito tóxico reativo, o N-acetil-p-benzoquinona. Esse metabólito é inativado pela conjugação com o GSH hepático e eritrocitário, entretanto, pela alta quantidade a ser conjugada, ocorre depleção das reservas do GSH, o que propicia que esse metabólito cause dano hepático e estresse oxidativo em eritrócitos, que pode resultar em metemoglobinemia e formação de Corpúsculos de Heinz (SOUZA; AMORIM, 2008; GRACE, 2011, WISMER, 2016; RICHARDSON; LITTLE, 2016).

6.1.1 Sinais clínicos

Os sinais clínicos que aparecem logo após a ingestão são: vômitos, mucosas hipocoradas, letargia, depressão e anorexia. Com o desenvolvimento da metemoglobinemia,

formação de Corpúsculos de Heinz e hemólise intravascular, os gatos começam a apresentar cianose, edema de face e membros, taquipneia, hipóxia, icterícia, podendo este quadro levar o felino a óbito (SOUZA; AMORIM, 2008; WISMER, 2016; RICHARDSON; LITTLE, 2016).

6.1.2 Tratamento

Primeiramente, se a ingestão é recente, preconiza-se a remoção do medicamento do trato gastrointestinal pela realização de lavagem gástrica ou êmese forçada (SOUZA; AMORIM, 2008). Entretanto, segundo Wismer (2016), essas medidas podem não ser muito efetivas, pois a absorção do fármaco no trato gastrointestinal é muito rápida. A utilização de carvão ativado é indicada na dosagem de dois g/kg, desde que a ingestão tenha ocorrido num período inferior a 6 horas (SOUZA; AMORIM, 2008).

O tratamento é baseado em manejos de suporte a vida e medidas sintomáticas, corrigindo e avaliando distúrbios eletrolíticos e metabólicos com frequência. Entretanto, considerando o mecanismo que leva aos sinais clínicos e ao quadro da intoxicação, é extremamente necessária a utilização de precursores do GSH (SOUZA; AMORIM, 2008). A N-acetilcisteína (NAC) é a substância mais efetiva como precursora do GSH, pois ela é rapidamente hidrolisada à cisteína, que é necessária para a formação do GSH e, além disso, ela constitui uma fonte de sulfato para auxiliar na conjugação. (WISMER, 2016).

O esquema terapêutico para utilização de NAC é de 140 mg/kg na primeira dose, seguida de 70 mg/kg após seis horas, por VO ou IV, e manter essa dosagem a cada seis horas, totalizando três a cinco doses ou enquanto o paciente estiver sintomático, e em casos graves, a dose inicial pode ser de 280 mg/kg, seguida de 140 mg/kg. Acredita-se que o tratamento seja mais efetivo se iniciado nas primeiras oito horas da ingestão (GRACE, 2011; WISMER, 2016; RICHARDSON; LITTLE, 2016).

A NAC deve de preferência ser administrada antes do carvão ativado, entretanto, caso seja feita depois, é importante aguardar de duas a três horas da administração do carvão ativado para poder utilizá-la por VO, caso contrário, ela será adsorvida pelo carvão. Os efeitos adversos da utilização da NAC são brandos, e normalmente causam náuseas e vômitos, sendo pouco notados se administrada por IV (WISMER, 2016).

O ácido ascórbico também pode ser utilizado já que possui capacidade em converter metemoglobina em hemoglobina e inibir a ligação covalente dos metabólitos tóxicos. Deve

ser administrado na dose de 150 mg/kg VO ou 30 mg/kg IV ou SC, a cada seis horas, até a resolução da metemoglobinemia (SOUZA; AMORIM, 2008; GRACE, 2011).

A cimetidina normalmente é indicada para auxiliar no tratamento, pois atua inibindo as enzimas microssomais dos hepatócitos, minimizando os efeitos oxidativos do paracetamol no fígado. Entretanto, segundo Wismer (2016) a utilização da cimetidina estaria contraindicada, pois ela bloqueia uma das únicas rotas que os gatos possuem para converter a metemoglobina novamente em hemoglobina.

Transfusões sanguíneas são muito importantes para melhorar o aporte de oxigênio do paciente, visto que a terapêutica medicamentosa pode não ser tão rápida e efetiva (SOUZA; AMORIM, 2008). A utilização de S-adenosilmetionina (SAME) e silimarina podem auxiliar na proteção do tecido hepático (WISMER, 2016; RICHARDSON; LITTLE, 2016).

Todos os felinos, mesmo aqueles assintomáticos, devem ser monitorados e observados para a formação de metemoglobinemia por um período de seis a oito horas. Também é necessário monitorar a elevação da atividade sérica das enzimas hepáticas, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, bem como as bilirrubinas por um período de 48 a 72 horas da ingestão (WISMER, 2016).

O prognóstico é favorável se o gato for prontamente atendido e tratado adequadamente, entretanto, aqueles que apresentarem metemoglobinemia ou dano hepático severo têm os piores prognósticos. A metemoglobinemia pode durar até quatro dias, entretanto, os danos hepáticos podem ser permanentes (WISMER, 2016).

7 INTOXICAÇÕES POR FENÓIS E DERIVADOS

Nesse grupo, somente um agente foi correlacionado com exposições ou intoxicações o produto comercial chamado Creolina®. Segundo a bula dessa substância, ela é caracterizada como uma solução miscível que tem em sua composição uma mistura de fenóis e cresóis associados a hidrocarbonetos. É um produto normalmente utilizado como desinfetante de ambientes como canis ou currais e no tratamento de miíases, sendo citado na bula a sua contraindicação de uso em felinos. Entretanto, foram registrados casos de exposição ou intoxicação com esse agente, representando 4% (n=28) do total dos casos.

Os fenóis também são encontrados em antissépticos, detergentes e desinfetantes, mas em concentrações variadas. Sua absorção no trato gastrointestinal é fácil e rápida e é restringida na pele intacta (OSWEILER, 1998). É provável que sua toxicidade se deva ao fato de os felinos terem limitada capacidade de glicuronidação de tais compostos (BREATHNACH, 2006).

7.1 Sinais clínicos

Os sintomas desses quadros de intoxicação normalmente se iniciam com irritação acentuada de pele e mucosas, imediatamente após o contato, mas o mais importante do ponto de vista clínico é a formação de metemoglobina. Os gatos normalmente apresentam também anorexia, fraqueza, depressão, icterícia, anemia e sinais neurológicos (OSWEILER, 1998; BREATHNACH, 2006).

7.2 Tratamento

Por não possuir antídoto específico, o tratamento é essencialmente sintomático e de suporte (OSWEILER, 1998). É necessário monitorizar a possível ocorrência de metemoglobinemia e suas complicações, podendo ser necessário realizar alguns dos manejos terapêuticos das intoxicações por paracetamol (Item 6.1.2).

Se houve ingestão, pode-se também realizar lavagem gástrica (se ingestão recente) e medidas para diminuir a absorção intestinal da toxina, como a utilização de clara de ovo e leite. Se o contato for cutâneo deve-se fazer a descontaminação externa do animal com banhos

a fim de retirar o produto. É importante observar um possível quadro hipotérmico após o banho (BREATHNACH, 2006).

8 CONCLUSÃO

Com os dados expostos nesse trabalho foi possível observar o quanto os casos de intoxicação em gatos envolveram substâncias praguicidas. Tal fato evidencia a necessidade de medidas para aumentar a conscientização dos tutores e médicos veterinários sobre a sensibilidade do felino e suas particularidades biológicas e comportamentais, evitando o uso de inseticidas de cães para gatos.

A extrapolação de medicações de uso humano em felinos também foi ponto importante durante a análise desses dados. Muitas vezes, quadros graves de intoxicação são causados por tutores bem intencionados, mas sem o devido conhecimento da fisiologia dessa espécie.

É muito importante salientar que os dados contidos nesse trabalho podem ter sido bastante subestimados, isso porque se espera um número muito maior de casos ocorrendo no estado, sem o conhecimento ou comunicação a órgãos especializados como o CIT-RS. É de extrema relevância que os Médicos Veterinários colaborem com as estatísticas, fornecendo as informações necessárias para que se possa fazer uma análise mais acurada dos casos.

Por fim, conclui-se que o papel do Médico Veterinário vai muito além de tratar um animal intoxicado. Ele é parte fundamental na prevenção desses casos por meio de instruções e auxílio aos tutores. É importante um maior investimento de pesquisas na área da toxicologia felina para que possamos ter mais informações sobre os efeitos dessas toxicoses e estabelecer esquemas terapêuticos mais seguros para os gatos.

REFERÊNCIAS

ALLEN, A. L. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. **The Canadian Veterinary Journal**, Saskatchewan, v. 44, p. 509-510, jun. 2003.

ALMEIDA, M. A. O.; AYRÉS, M. C. C.; Agentes antinematódeos. *In*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 45, p. 517-530.

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. Terapêutica das Intoxicações: Parasitocidas, Inseticidas e Pesticidas. *In*: ANDRADE, S. F.; **Manual da Terapêutica Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 21, p. 631-645.

ANJOS, T. M.; BRITO, H. F. V. Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas. **Medvop - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, São Paulo, v. 7, n. 23, p. 554-567, 2009.

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.

CREOLINA, Rio de Janeiro: Eurofarma. **Bula de medicamento**. Disponível em: <http://www.diplomatasaudeanimal.com.br/admin/pdf/bula-04-08-2015-11-45-42.pdf>

FLÓRIO, J. C.; SOUSA, A. B. Farmacocinética. *In*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 4. p. 27-45.

GRACE, S. F. Acetaminophen Toxicosis. *In*: NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. **The feline patient**. 5. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2011, cap 1, p. 5-6.

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

HEATH, S. Problemas comportamentais comuns em felinos. *In*: CHANDLER, E. A.; GASKEL, C. J.; GASKELL, R. M. **Clínica e Terapêutica em Felinos**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006, cap. 5, p. 41-55.

LITTLE, S. E.; **August's Consultations in Feline Internal Medicine**. Missouri: Elsevier, 2016.

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

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.

MORADOR, R.S. **Intoxicação por Lactonas Macroclílicas em Cães e Gatos**, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/38707>.

NORSWORTHY, G. D.; Pyrethrin and Pyrethroid Toxicosis. *In*: NORSWORTHY, G. D.; GRACE, S. F.; CRYSTAL, M. A.; TILLEY, L. P. **The feline patient**. 5. ed. Ames: Blackwell Publishing, 2011, cap. 184, p. 439.

OSWEILER, G. D.; **Toxicologia Veterinária**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998.

RICHARDSON, J. A.; LITTLE, S. E. Toxicologia. *In*: LITTLE, S. E. **O Gato: Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016, cap. 31, p. 880-889.

RIGHI, D. A.; BERNARDI, M. M.; PALERMO-NETO, J. Toxicologia dos praguicidas organoclorados e piretroides. *In*: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. São Paulo: Manole, 2008, cap. 10, p. 267-290.

SARTOR, I. F.; SAKATE, M.; SANTARÉM, V. A.; Agentes empregados no controle de ectoparasitos. In: SPINOSA, H. S.; GORNIK, S. L.; BERNARDI, M. M.; **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 47, p. 549-560.

SOUZA, H. J. M.; AMORIM, F. V. Terapêutica Felina: Cuidados com o uso de fármacos em gatos. In: ANDRADE, S. F. **Manual da Terapêutica Veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 22, p. 648-659.

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.

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.

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.

WISMER, T.; Feline Toxins: Recognition, Diagnosis and Treatment. In: LITTLE, S. E.; **August's Consultations in Feline Internal Medicine**. Missouri: Elsevier, 2016, cap. 79, p. 791-798.