

INTOXICAÇÃO EM FELINOS CAUSADA POR PARACETAMOL: ÚLCERA GÁSTRICA EM FELINOS

PUGAS, Brunna Adriane Rossett¹
SANCHES, Paulo Afonso Geraldo²

RESUMO

Atualmente, proprietários de animais domésticos veem como a solução de alívio imediato de alguns sinais clínicos, que eles possam vir apresentar, no entanto, o uso indevido de medicamentos pode levar a algumas consequências à saúde dos mesmos, colocando o paracetamol entre os compostos que mais acarretam intoxicações. Alguns antiinflamatórios e analgésicos, como o paracetamol e diclofenaco são normalmente administrados erroneamente por proprietários na tentativa de ajudar, e acabam piorando a situação do animal. A intoxicação por paracetamol em felinos, pode ocorrer acidentalmente ou iatrogênica, quando o tutor faz a administração na intenção de tratar seu animal, ou para amenizar as dores ocasionais. Os gatos são sensíveis porque possuem uma deficiência nas enzimas hepáticas glucoronil transferase e glutathione, e por isso têm uma capacidade limitada de metabolizar o paracetamol, mesmo que em pequenas doses do fármaco, pode estar provocando sinais de intoxicação. Nos sinais clínicos, pode apresentar vômito, dor abdominal, úlcera gástrica, diminuição do apetite, cansaço (letargia), salivação (sialorreia), mucosas com falta de oxigenação – roxeadas (cianose), hipóxia tecidual, depressão, palidez das mucosas (icterícia), edema de face e membros, respiração acelerada (taquipnéia), ou dificuldade respiratória (dispneia), anorexia, fraqueza, temperatura corporal diminuída (hipotermia), e hematuria (urina sanguinolenta). Fazer estabilização do animal é a prioridade, juntamente com um tratamento agressivo e cuidado de suporte – fluidoterapia adequado, a maioria dos animais se recuperam completamente. Fazer a orientação adequada pelos médicos veterinários é a melhor forma de estar prevenindo esta intoxicação.

PALAVRAS-CHAVE: Intoxicação. Sinais clínicos. Gatos. Paracetamol.

1. INTRODUÇÃO

Em decorrência a introdução de um número crescente de medicamentos na terapêutica, se observa um aumento de ocorrências de enfermidades causadas por medicamentos em animais domésticos, de tal modo que seus efeitos adversos causam uma preocupação constante para os profissionais da saúde (ZUBIOLI, 2001). De acordo com Anjos (2009), a população de felinos vem crescendo, e em muitos países já são considerados os principais animais de estimação adquiridos pela população atualmente. A grande quantidade de gatos atendidos na emergência de clínicas e hospitais veterinários, com sinais clínicos de intoxicação por paracetamol, teve um elevado disparate, logo, muito se tem discutido às peculiaridades da terapêutica desses animais.

Os felinos têm deficiência no sistema de conjugação e inativação do paracetamol, onde pequenas doses podem ser fatais. Se sabe que a maioria dos casos de intoxicações por paracetamol em felinos é provocada por proprietários e tutores bem intencionados, porém mal informados, que fazem a administração da medicação sem o conhecimento de um médico veterinário (MANOEL, 2008), sendo que a intoxicação pela droga, se liga ao costume da automedicação familiar, isso faz

¹ Acadêmica do curso de Medicina Veterinária 8º período integral – Centro Universitário Assis Gurgacz, Cascavel – Pr. E-mail: pugasbrunna@gmail.com

² Professor Orientador Paulo Geraldo Sanches. E-mail: paulo.agsanches@gmail.com

com que as pessoas empreguem o mesmo comportamento com seus animais de estimação, ou seja, se o animal está apresentando algum sinal clínico parecido com o que o ser humano apresenta, o proprietário administra drogas que ele costumeiramente se medica. O termo acidente, utilizado para designar causa externa não intencional, deve ser analisado como dependente da interação de fatores (do agente, da vítima e do ambiente), entretanto, passível de prevenção (GANDOLFI e ANDRADE, 2006). Dentre os medicamentos que causam intoxicações em felinos, o paracetamol merece destaque, por ser um analgésico e antipirético bastante utilizado em medicina humana. No entanto, o uso não é recomendado aos felinos, visto que a menor dose, já possui um grande efeito tóxico para os mesmos (ANDRADE, 2008).

Paracetamol é um composto sintético, que se deriva do p-aminofenol, que tem ação analgésica e antipirética (RICHARDSON, 2000). A intoxicação pode resultar de uma única dose ou repiques de doses que se acumulam, levando à formação de meta-hemoglobinemia e causando toxicidade hepática (SHELL, 2004). Não existe uma dose segura de paracetamol para ser administrada em gatos (FISHER, 1997; RICHARDSON, 2000), sendo que a ingestão de 10 mg/kg é suficiente para provocar sinais de toxicidade (AARONSON, 1996; OSWEILER, 1997).

Em seus estudos, Dubal (2012), o paracetamol (tylenol®, dórico®, mioflex®, descon®) é um analgésico e antipirético (reduz hipertermia) que tem ação anti-inflamatória. Esta medicação é convertida no fígado do animal produzindo algumas substâncias extremamente tóxicas ao gato. No gato, o paracetamol causa um quadro muito severo com úlceras gástrica, vômitos, mucosas pálidas, depressão, prostração e se não atendido imediatamente, o animal pode vir a óbito rapidamente.

Rodrigues (2011), diz que algumas medicações utilizadas e liberadas para animais podem ser tóxicas quando administrado altas doses pelo próprio proprietário, sem consulta ao médico veterinário, o que pode levar a ter sinais neurológicos, dificuldade de locomoção, alimentação ou sinais gastrointestinais associado a vômito, diarreia e inapetência, onde qualquer um desses sinais clínicos apresentados, deve ser encaminhado rapidamente a um médico veterinário para que ele tome as medidas terapêuticas necessárias. Na clínica ou hospital veterinário, o animal vai ser estabilizado e, se houver necessidade, ser submetido a uma lavagem gástrica e desintoxicação por meio de fármacos e também, antídotos. Após realizado pelo médico veterinário, procedimentos emergências iniciais, o animal que foi “envenenado” deve ficar em observação, pois muitos compostos químicos têm a propriedade de se esconder no tecido adiposo e depois retornar à circulação, intoxicando o animal novamente (RODRIGUES, 2011).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Em consequência da introdução de um número crescente de medicamentos na prática terapêutica, vem sendo observado um aumento na incidência de enfermidades em felinos ocasionadas por medicamentos utilizados para tratamentos humano (ZUBIOLI, 2001). O uso incorreto, desnecessário e sem prescrição por um médico veterinário resulta em sérios efeitos colaterais indesejados ao paciente, entre eles, reações alérgicas, e graves intoxicações. Essas manifestações são reconhecidas pelo proprietário que administrou a medicação em seu animal de estimação, afim de tratá-lo, a ser considerado de que quando não utiliza todo o medicamento, armazena em casa – “farmácias domésticas” para posteriormente fazer a utilização em seus animais (LAPORTE *et al*, 1989).

Alguns estudos na literatura, (ALLEN, 2003; GFELLER e MESSOINER, 2006) dizem que na maioria dos mamíferos, em especial os felinos tem capacidade limitada de sulfatação e deficiente conjugação, e são extremamente sensíveis ao acetaminofeno (paracetamol) que é administrado pelo proprietário com o intuito de aliviar sinais de dor e desconforto no animal. Após o paracetamol é convertido no fígado em compostos inativos com glicuronídeo em menor proporção, com sulfato, sendo excretado pelos rins, na urina. As intoxicações com esse medicamento podem ocorrer pela ingestão de forma acidental ou indutivo por ser amplamente encontrado em residências, ou até mesmo nos pertences do proprietário (RICHARDSON, 2000; SELLON, 2001; GRACE, 2004). Os gatos têm uma deficiência genética na atividade da enzima glicuronil transferase, que faz a conjugação do paracetamol ao ácido glicurônico para a excreção do medicamento (RICHARDSON e RISHNIW, 2005) e por isso são mais vulneráveis à toxicidade do que os cães (STEENBERGEN, 2003; SANT’ANA, 2009).

2.1 ATUAÇÃO DO PARACETAMOL NO ORGANISMO DOS FELINOS

O acetaminofeno, é um fraco inibidor das enzimas cicloxigenase COX-1 e COX-2, fazendo com que este, atua no organismo de forma mais específica sobre a prostaglandina sintetase no cérebro, tendo uma ação antipirética baseando-se no bloqueio da ação de pirógenos (SPINOSA, GORNIK e BERNARDI, 1999). As COX produzem prostanóides, são mediadores que atuam nos receptores da dor. O paracetamol inibe a ciclooxygenase para impedir a conversão de ácido araquidônico em metabólitos de prostaglandina. O acetaminofeno se liga a enzima COX de modo reversível. A via que causa toxicidade é um processo de N-hidroxilação dependente do citocromo P450. O ácido

hidroxâmico é formado e conjugado com glutathione (GSH), o conjugado resultante, é excretado na urina como ácido mercaptúrico. Uma diminuição do GSH hepático leva a uma ligação positiva, isto é, ligação do metabólito do acetaminofeno a macromoléculas em células, esses metabólitos tóxicos do acetaminofeno podem induzir lesão celular no estômago, fígado e nos rins (necrose gástrica, hepática e renal). Ao ingerir o acetaminofeno, este, faz a concentração na papila renal durante desidratação, isto esgota o GSH dos tecidos (BOOTH, 1992).

A bi transformação do acetaminofeno no gato é semelhante à dos cães, entretanto o gato tem uma deficiência relativa na conjugação com ácido glicurônico, devido às concentrações muito baixas de algumas enzimas, como glicorunil transferases (GORNIAK e SPINOSA, 2003). Importante ressaltar que os gatos machos são mais sensíveis a intoxicação por acetaminofeno, pois metabolizam a droga mais lentamente e também por apresentarem meta meta-hemoglobinemia mais persistente (XAVIER, MARUO e SPINOSA; 2008). Essa droga que um analgésico/antipirético mais utilizado em medicina humana e é frequentemente envolvido no envenenamento de gatos, onde o órgão alvo pela toxicidade do paracetamol é o fígado, e os sinais clínicos mais comuns observados, acontecem em doses > 100 mg/kg (GFELLER e MESSONIER, 2006; SELLON, 2006, RICHARDSON, 2000), e uma de administração de baixa dose, 50-60 mg/kg (por volta de metade do comprimido) levam o rápido esgotamento da glutatona eritrocitária, que produz uma meta-hemoglobinemia de desenvolvimento rápido, devido à particularidade da molécula de hemoglobina felina ter 8 grupos sulfidrílicos sensíveis a oxidação (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

2.2 TOXICIDADE PELO PARACETAMOL EM FELINOS

O potencial para a ocorrência de efeitos tóxicos afetam sistema renal, hepático, hematológico e gastrointestinal principalmente (PLUMB, 2005). A substância é extensamente metabolizada por sulfatação, com 5% a ser metabolizada por oxidação e 1% por glucuronidação. A via de sulfatação se limita na exposição de doses de 60 mg/kg, com 120 mg/kg a sulfatação decresce para 57%, a oxidação sobe para 12% e a glucuronidação para 16%. De acordo com VPIS (2000), a exposição a uma dose de 60 mg/kg originou metemoglobinemia de 21,7% em 4 horas e a exposição a 120 mg/kg originou metemoglobinemia de 45%, no mesmo tempo. Anualmente, 18% das consultas realizadas em gatos ocorrem a intoxicação por paracetamol, nos quais os casos são geralmente mais graves, resultando em morte em 25% dos mesmos, e é possível compreender que o componente individual do metabolismo do paracetamol nos animais é determinante para o quadro clínico desenvolvido e para o prognóstico da intoxicação.

Os sinais clínicos de intoxicação por paracetamol geralmente surgem em 4 a 12 horas após a exposição, e as manifestações precoces podem incluir cianose progressiva, taquicardia e taquipneia – todas elas dependentes do grau de metemoglobinemia –, depressão, hipersialia profusa, vômito, diarreia, anorexia, edema facial (principalmente submandibular) e membros inferiores, hematúria (urina “cor-de-chocolate”), anemia, mucosas inicialmente pálidas, hemólise e úlceras gástricas graves. Posteriormente, a metemoglobinemia leva as mucosas ficarem cianóticas, com cor acastanhado ou acinzentado e geralmente acompanha-se de fraqueza, e icterícia. A exposição a doses muito elevadas provoca nefrotoxicidade, caracterizada por necrose tubular proximal (RICHARDSON, 2000, CAMPBELL *et al.*, 2000). A principal causa de morte em gatos é a insuficiência respiratória derivada de metemoglobinemia severa (RICHARDSON, 2000; CAMPBELL *et al.*, 2000). Existem efeitos que poderão ser observados apenas a partir dos 2 a 7 dias após exposição a intoxicação pelo fármaco, como hemoglobinúria, hemólise intravascular, e outros sinais de lesões hepáticas, ou até mesmo podendo levar ao coma, podendo também ocorrer convulsões e edema pulmonar, estando relacionadas com casos de pior prognóstico.

Embora o prognóstico seja favorável se o animal for tratado rapidamente, os casos com sinais severos de metemoglobinemia ou lesão hepática têm prognóstico reservado a mau. Nos animais sobreviventes, pode ser necessário proceder ao tratamento para a necrose hepática durante meses e os parâmetros bioquímicos (hepáticos, urinários e sanguíneos) demoram até 3 semanas a retomar os valores normais de referências (RICHARDSON, 2000; CAMPBELL *et al.*, 2000). Quando há glutathione, a metemoglobina é reduzida novamente a hemoglobina. No entanto, além dos níveis já naturalmente baixos de glutathione em gatos, quando os níveis de paracetamol no organismo são altos, há depleção como também a inibição de síntese de glutathione, e esta fica indisponível para efetuar a redução. Desta forma, a metemoglobina acumula-se e, quando as lesões oxidativas ultrapassam a capacidade dos eritrócitos, as células não são suficientemente oxigenadas, ocorrendo hipóxia generalizada (CAMPBELL *et al.*, 2000). Após a ingestão de acetaminofen a concentração sérica – fica aumenta de 1 a 3 horas, e em teste laboratorial o nível de glutathione estará baixo nos felinos (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

Tabela 1 - Casos de intoxicação por paracetamol, em gatos, reportados ao VPIS

Espécie	Dose administrada	Sinais Clínicos	Tratamento
Gato	93 mg/kg	Sinais de toxicidade severa	- Tratamento de suporte com fluidoterapia - Administração de acetilcisteína e diuréticos - Morte
Gato	214 mg/kg	Ocorrência de edema facial, cianose, depressão e pirexia (febre)	- Tratamento de suporte com fluidoterapia - Administração de acetilcisteína, cimetidina, e corticosteroides - Resposta favorável do animal
Gato	1,6 gr (administração fraccionada ao longo de 48 horas)	Sinais de toxicidade severa	- Tratamento de suporte com fluidoterapia - Tratamento agressivo com acetilcisteína, ácido ascórbico - Transfusão sanguínea - Morte do animal
Gato	500 mg/kg	Sinais de toxicidade severa	- Tratamento de suporte com fluidoterapia - Administração de antídotos - Morte do animal

Fonte: VPIS (2000).

2.3 ASPECTOS CLÍNICOS PATOLÓGICOS CAUSADO POR PARACETAMOL EM FELINOS

Com a administração de paracetamol, a via da glucuronidação, e da sulfatação encontram-se saturadas e passa a existir uma maior mobilização da via oxidativa. Com a saturação destas vias, e o possível esgotamento das reservas de glutathione abaixo de 70% dos valores normais (numa primeira fase esgota-se no fígado e depois nos glóbulos vermelhos), a NAPQI (*N-acetil-para-*

benzoquinoneimina) liga-se às membranas dos hepatócitos, podendo causar fortes lesões as suas camadas lipídicas, o que leva à disfunção celular ou morte destas células. Em felinos, os eritrócitos são as células que ficam mais suscetíveis a este metabólito, com alteração do grupo heme (que a NAPQI oxida ao estado férrico, o que converte a hemoglobina em metemoglobina) (ALLEN, 2003).

A hemoglobina felina, por possuir os 8 grupos sulfidril por molécula, causa desnaturação dos mesmos, e a deficiência genética no trajeto de conjugação por glicuronidação os tornam vulneráveis (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

A consequência dos efeitos ao nível da hemoglobina, especialmente em gatos, é a formação de corpos de Heinz, onde estes migram para as membranas celulares ocorrendo a fragilização as células, resultando em hemólise intravascular, como um dos sinais diagnosticado no em exame de sangue hemograma, pois a NAPQI reage com os grupos sulfidril da hemoglobina em vez de se conjugar com os grupos sulfidril da glutathione. Sendo assim, os gatos têm uma deficiência em meta-hemoglobina-reductase nos eritrócitos, e a meta-hemoglobinemia é mais precoce, e acentuada característica de intoxicação por paracetamol nesta espécie (FITZGERALD et al, 2006; HARVEY, 1976; KHAN, 2010; RICHARDSON, 2000; SOUZA e AMORIM, 2008; CAMPBELL *et al.*, 2000). Nos achados patológicos é encontrado meta-hemoglobinemia, edema pulmonar, congestão hepática e renal, e úlceras gravíssimas no estômago (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento vai depender muito dos sinais clínicos que o gato irá apresentar, em caso de cianose e edema de face, deve-se fornecer oxigênio terapia para viabilizar as vias aéreas. Em caso de meta-hemoglobinemia, deve-se avaliar imediatamente, e em casos de urina com coloração escura, hematúria ou icterícia – internação, anemia hematúria ou hemoglobinúria podem exigir transfusão de sangue total, na fluidoterapia manter a hidratação e o equilíbrio eletrolítico, fornecer água a todo instante e alimentação oferecer 24 horas após o início do tratamento, restringir atividade física (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

Alguns autores orientam a êmese, se a intoxicação tiver ocorrido recente, ou em poucas horas, e também é indicado a lavagem gástrica após ter cessado o vômito, bem como a administração de CA (carvão ativado) via oral, em múltiplas doses (RICHARDSON, 2000; GFELLER e MESSONIER, 2006). Deve-se esperar de duas a três horas entre a administração de carvão ativado e de NAC oral, já que o carvão ativado pode absorver NAC, bem como paracetamol (RICHARSON, 2000).

Estabilizar o animal é a prioridade. Para isso deve-se fornecer fluidoterapia intravenoso, e a manipulação deve ser o menos estressante possível (SANT'ANA, 2009).

Para Mandelker (2008), um antídoto de escolha é o NAC (*N-acetilcisteína*) a cada 4 horas, por cinco a sete vezes, pois este, aumenta os níveis de glutathione e melhora a função mitocondrial. Alguns autores sugerem a aplicação de SAME (*S-adenosilmetionina*), que tem característica hepatoprotetora por aumentarem os estoques de glutathione. Não há doses terapêuticas regradas para gatos (WEBB et al, 2003; SELLON, 2006; MANDELKER, 2008). Os autores Tilley (2003) e Smith (2003), sugerem enxofre, sulfato de sódio 50 mg de solução a 1,6%/kg IV, a cada 4 horas, por seis vezes, ou solução de azul de metileno a 1% -8,8 mg/kg, IV, cada 2-3 horas, por duas a três vezes, pois este combate a meta-hemoglobinemia sem induzir uma crise hemolítica, o ácido ascórbico 125 mg/kg, via oral, cada 6 horas, por seis vezes, reduz lentamente a meta-hemoglobinemia. Acompanhamento clínico contínuo do paciente é importante, onde as atividades séricas de enzimas hepáticas (ALT, FA) – devem ser determinadas a cada 12 horas, fazer monitoração de lesões hepáticas, cuidar ao utilizar drogas que exigem ativação ou metabolismo hepático, pois possuem tem eficácia reduzida (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

2.5 PROGNÓSTICO

O prognóstico é associado a dose administrada do medicamento, e ao tempo decorrido da intoxicação ao atendimento clínico pelo médico veterinário (SELLON, 2006). E para Richarson (2000), embora o prognóstico seja bom se o animal é tratado prontamente e agressivamente, animais com sinais severos de meta-hemoglobinemia ou lesão hepática têm prognóstico reservado a ruim. A diurese forçada ou diálise peritoneal não aumenta a eliminação de paracetamol (RICHARSON, 2000; STEENBERGEN, 2003). O tempo de recuperação é dose dependente e pode demorar alguns dias. A morte em gatos é mais frequentemente causada por meta-hemoglobinemia, resultando em hipóxia e edema pulmonar (SHELL, 2004). Para Tilley (2003) e Smith (2003). Para Tilley (2003) e Smith (2003), a morte ocorre em 18-36 se não ser iniciado o tratamento imediatamente, e necrose hepática e fibrose resultante podem comprometer a função hepática a longo prazo em pacientes já recuperados. Gatos que receber o tratamento imediato, que reverta a meta-hemoglobinemia e que evite uma necrose hepática extensa, podem se recuperar completamente (TILLEY, 2003; SMITH, 2003).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se em uma revisão bibliográfica através de artigos científicos encontrados em sites como Google Acadêmico, Revistas Científicas de Medicina Veterinária e livros a fim de verificar a ocorrência e a problemática da intoxicação por paracetamol em felinos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paracetamol é um fármaco bastante utilizado em medicina humana e comercializado sem qualquer restrição. Por isso é muito frequente em hospitais e clínicas veterinária a presença de animais intoxicados, tanto pela exposição acidental do fármaco ou ainda por sua administração por responsáveis na intenção de tratar seus animais sem orientação prévia. Já que os felinos têm deficiência no sistema de conjugação e inativação do paracetamol, pequenas doses podem ser tóxicas ou até mesmo fatais.

Guardar os medicamentos fora do alcance, conhecer as propriedades tóxicas e os efeitos adversos desses medicamentos, são passos importantes na prevenção de acidentes domésticos. É importante saber que a medicação doméstica pode trazer consequências graves. Medicação não é tarefa fácil, envolve estudo, experiência e responsabilidade. A orientação de um profissional habilitado é o melhor a fazer para tratar adequadamente e ter um prognóstico favorável ao animal.

REFERÊNCIAS

- AARONSON, L.R. Acetaminophen toxicosis in 17 cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v.6, p.65-69, 1996.
- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária** 3ed, Editora São Paulo: Roca, 2008.
- ALLEN, A.L. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. **Can Vet J**, v. 44, p. 509-510, 2003.
- ANJOS, T. M. 2009. **Peculiaridades Farmacológicas, Fisiológicas e Terapêuticas em Medicina Felina**. Trabalho monográfico do Curso de Pós Graduação “Lato Sensu” em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais apresentado à UNIP Belo Horizonte.
- BOOTH, N.H., **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**.6.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1992. 998p.

CAMPBELL, A. & CHAPMAN, M. (2000). **Handbook of poisoning in dogs and cats**. Oxford: Blackwell Science Ltd, Blackwell Publishing.

DUBAL, V. Post **Intoxicação com Medicamentos**. Disponível em: <http://bullblogingles.com>. Acesso em: 01 set. 2019.

FISHER, D.J. Disorders of red blood cells. **Handbook of Small Animal Practice**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 1997. p.656-673.

FITZGERALD, K.T., BRONSTEIN, A.C. & FLOOD, A.A. (2006). “Over-the-counter” drug toxicities in companion animals. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, 215-226. Elsevier Saunders.

GANDOLFI, E.; ANDRADE, M. G. G. **Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo**. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 40, n. 6, p. 1056 - 1064, 2006. Acesso em 01 set. 2019.

GORNIAK, S.L.; SPINOSA, H.S., **Farmacologia Veterinária: Considerações sobre farmacocinética que contribuem para explicar as diferenças de respostas observadas entre espécies animais**. *Revista CFMV*, Ano IX, n.30.

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

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento**. São Paulo - Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 1989.

LARRY P, TILLEY, 2003; FRANCIS W.K, SMITH JR, 2003. **Consulta Veterinária em 5 minutos, espécie canina e felina**. 2 ed. Barueri – São Paulo, 2003. p. 398.

MANOEL, C. S. Como Lidar com os Principais Agentes Intoxicantes na Rotina do Atendimento Emergencial de Pequenos Animais. In: SANTOS & FRAGATA. **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2008. Cap. 29, Seção 11, p. 492-588.

PLUMB, D.C. (2005). **Plumb's Veterinary Drug Handbook (5th edition)**. U.S.A.: Wiley-Blackwell.

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

RICHARDSON, J.; RISHNIW, M. [2005] **Acetaminophen toxicity**. Disponível em: <<http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx?CID=medfaq&PID=pr10621&O=VIN>>. Acesso em: 03 set. 2019.

RODRIGUES M. P. **Intoxicação ao alcance dos focinhos**. In: Rio Verde Agora, publicado em 2011. Disponível em: <http://www.rioverdeagora.com.br/noticias/intoxicacao-ao-alcancedos-focinhos>. Acesso em: 25 out. 2019.

SANT'ANA, M.G. Aspectos toxicológicos da intoxicação por paracetamol em felinos. **Cães & Gatos**, São Paulo, n.125, p.55-56, 2009.

SELLON, R.K. Acetaminophen. In: PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. **Small Animal Toxicology**. 2.ed. Saint Louis: Saunders, 2006, p. 550-557.

SHELL, L. [2004]. **Acetaminophen toxicity**. <<http://www.vin.com/Members/Associate/Associate.plx?DiseaseId=880>>. Acesso: 25. out. 2019

STEENBERGEN, V. [2003]. Acetaminophen and cats: a dangerous combination. **Veterinary technician**. p.43-45, 2003. Disponível em: <http://www2.aspc.org/site/DocServer/vettech_0103.pdf?docID=642&AddInterest=1101>. Acesso em: 03 set. 2019.

VPIS, 2012. **Veterinary Poisons Information Service**. Disponível em: <<http://www.vpisuk.co.uk>>. Acesso 30. out. 2019.

WEBB, C.B.; TWEDT, D.C.; FETTMAN, M.J.; MADSON, G. S-adenosylmethionine (SAME) in feline acetaminophen model of oxidative injury. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 05, 2003, p. 69-75.

ZUBIOLI, A. **A Farmácia Clínica na Farmácia Comunitária**. Brasília: Ethosfarma: cidade Gráfica, 2001.