

- **Intoxicações causadas por pesticidas em cães e gatos. Parte II: amitraz, estriçnina, fluoracetado de sódio e fluoracetamida, rodenticidas anticoagulantes e avermectinas**
- *Intoxications caused by pesticides in dogs and cats. Part II: amitraz, strychnine, sodium fluoroacetate and fluoroacetamide, anticoagulant rodenticides and avermectins*
- *Intoxicaciones causadas por plaguicidas en perros y gatos. Parte II: amitraz, estriçnina, fluoracetato de sodio y fluoracetamida, rodenticidas anticoagulantes y avermectinas*

\*Marília Martins Melo<sup>1</sup> – CRMV-MG - nº 2432

Neide Judith Faria de Oliveira<sup>2</sup> – CRMV-MG - nº 5780

Luiz Alberto Lago<sup>3</sup> – CRMV-MG - nº 2905

\*Escola de Veterinária, UFMG. Av. Antônio Carlos, 6627 – Caixa Postal 567, CEP: 31270-901. FAX: (31) 3499-2230.  
Email: marilia@vet.ufmg.br

<sup>1</sup> Professora Adjunta do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - Escola de Veterinária - UFMG.

<sup>2</sup> Doutoranda em Medicina Veterinária do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - Escola de Veterinária - UFMG.

<sup>3</sup> Professor Assistente (Doutorando) do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - Escola de Veterinária - UFMG.

## RESUMO

Pesticidas são utilizados para causar intoxicação intencional em animais domésticos, mas intoxicações acidentais podem ocorrer. Diversos fatores interferem na toxicidade dos pesticidas e os sinais clínicos das intoxicações são variáveis, dependendo do composto envolvido. A maioria das intoxicações é grave e, rapidamente, deve ser dado suporte para manutenção das funções vitais, além do tratamento sintomático, para então proceder-se a pesquisa laboratorial do tóxico. Na maior parte dos casos o prognóstico é desfavorável em razão da superdosagem dos agentes tóxicos, comum nos envenenamentos intencionais, da gravidade do quadro clínico, da ausência de antídotos e do tempo decorrido entre a intoxicação e o atendimento clínico. Pela relevância das intoxicações na clínica de pequenos animais, este trabalho teve como objetivo a descrição da toxicologia dos compostos: amitraz, estricnina, fluoracetado de sódio e fluoracetamida, rodenticidas anticoagulantes e avermectinas em cães e gatos.

**Palavras-chave:** Pesticidas. Intoxicação. Cães. Gatos.

### AMITRAZ

O amitraz é um pesticida formamidínico usado contra ectoparasitas (ácaros e insetos) de animais domésticos. As intoxicações são acidentais na maioria das vezes, determinando sinais nervosos, apesar de pouco estar elucidado a respeito do mecanismo de ação deste pesticida, moderadamente tóxico (JONES, 1990; SAKADE; FLORIO; PALERMO NETO, 1992; WHITEHEAD, 2000).

A aplicação do amitraz é importante devido a resistência aos organofosforados e carbamatos, possivelmente existente em ectoparasitas (SAKADE; FLORIO; PALERMO NETO, 1992). A maior aplicabilidade deste pesticida é o tratamento das sarnas demodécicas generalizadas em cães. Porém, reações adversas e efeitos colaterais têm sido descritos (JONES, 1990), e a dose letal oral para cães é de aproximadamente 100mg/kg de PV (SAKADE; FLORIO; PALERMO NETO, 1992).

O amitraz é uma base fraca, estável em pH alcalino, sensível aos ácidos, luminosidade e temperatura elevada. Após ingestão, passa por hidrólise ácida no estômago e metabolismo oxidativo hepático, sendo excretado pela bile e urina. A maior parte dos metabólitos (53 a 85%) é excretada na urina após três dias, mas os efeitos de doses repetidas podem ser cumulativos (SAKADE; FLORIO; PALERMO NETO, 1992).

A exposição dermal por meio de banhos acaricidas é a fonte de intoxicação mais comum em cães,

mas podem ocorrer intoxicações também pela ingestão de água do banho carrapaticida/acaricida (JONES, 1990).

Mecanismos de ação propostos, mas ainda não elucidados completamente, são a inibição da atividade da enzima monoaminoxidase (MAO) pelo amitraz, e efeito agonista alfa2-adrenérgico em vertebrados. Nos invertebrados é inibido o receptor de octopamina, semelhante ao alfa2-adrenérgico, resultando na ação inseticida. A inibição da MAO ocorre mais nas duas primeiras horas após a intoxicação, interferindo com o metabolismo da adrenalina e outras catecolaminas, provocando aumento nos níveis de neurotransmissores, como a serotonina. Outro mecanismo proposto é a ação alfa2-adrenérgica, provocando alterações no sistema nervoso autônomo. No sistema nervoso central (SNC) ocorre estimulação adrenérgica pós-sináptica resultando em menor atividade simpática periférica, provocando hipotensão e sedação. Essa atividade no sistema nervoso autônomo causa inibição da liberação de acetilcolina, reduzindo os movimentos peristálticos, razão pela qual seu uso é contra-indicado em eqüinos, cuja sensibilidade às cólicas é grande (JONES, 1990; SAKADE; FLORIO; PALERMO NETO, 1992).

Após o início dos sinais clínicos, o curso é agudo com duração de poucas horas, sendo observado vômito, anorexia, bradicardia, bradipnéia, ataxia, letargia, depressão, hipotensão arterial, vasoconstricção periférica, hipotermia, sonolência, midríase, depressão respiratória, poliúria e hiperglicemia. Podem ocorrer hipertensão e bradicardia devidas ao efeito agonista

alfa<sub>2</sub>, que provoca redução no tônus simpático periférico. Pode ainda aparecer uma fase transitória de excitação antes da depressão nervosa, com presença de ataques convulsivos (JONES, 1990; SAKADE; FLORIO; PALERMO NETO, 1992). A aplicação tópica do dobro da dose normal de amitraz em cães provoca hiperglicemia e inibe a liberação de insulina (JONES, 1990).

Para o tratamento da intoxicação com amitraz o cloridrato de ioimbina pode ser utilizado para reverter a bradicardia e a hipertensão mediadas por receptor alfa-2, mas, nesse caso, a atropina é contra-indicada. Agentes eméticos não devem ser administrados devido ao risco de aspiração de conteúdo estomacal, mas a lavagem gástrica sempre é aconselhável. Os cães intoxicados devem ser mantidos em ambiente tranquilo, livre de estresses principalmente nas primeiras 24 horas. Em caso de suspeita de contaminação dermal, o animal deve ser banhado com água morna e sabão. O prognóstico é reservado a bom, de acordo com a resposta nas primeiras horas da terapia (JONES, 1990).

### ESTRICNINA

A estricnina é um alcalóide indol tóxico convulsivante, não depressor da consciência e originalmente presente nas sementes de *Strychnos nuxvomica* ou *S. ignatti*, que, no século XVI, começou a ser usada na Europa para exterminar animais nocivos, como roedores e carnívoros silvestres. Comercializada na forma de iscas (0,5 a 1% de estricnina) ou pó com sabor amargo, que necessita ser misturado ao alimento para não ser recusado. É altamente tóxica para mamíferos e parece ser o agente tóxico de escolha em envenenamentos intencionais de animais de estimação (HATCH, 1992a,b; POPPENGA; BRASELTON JR., 1990).

Cães e gatos são particularmente susceptíveis à intoxicação por estricnina (HATCH, 1992b; POPPENGA; BRASELTON JR., 1990), que pode ocorrer acidentalmente quando estes animais comem roedores mortos pelo veneno. Em gatos, a ocorrência de intoxicações por estricnina é menor, em razão da maior seletividade e resistência desses animais, além da quantidade ingerida, proporcionalmente menor que a ingerida pelo cão (HATCH, 1992b).

A estricnina é letal para mamíferos; a dose tóxica pela via oral é de 0,75 e 2mg/kg de PV, para cães e gatos, respectivamente, e existem variações individuais. Em virtude da degradação parcial feita pela microbiota do trato gastrointestinal, a estricnina é de duas a dez

vezes mais tóxica quando administrada pela via parenteral. As propriedades irritantes e amargas provocam emese e um animal de estômago vazio pode eliminar mais eficientemente o tóxico, se conseguir vomitar, porém a repleção gástrica pode provocar maior absorção e aumento da toxicidade (HATCH, 1992a).

Após a ingestão, a estricnina é rapidamente absorvida e eliminada, não se acumulando muito em tecidos; portanto, quantidades mínimas podem não causar problemas graves. Parte do composto (20%) é excretada na urina de forma inalterada nas primeiras 24h após a intoxicação, o restante (80%) sofre metabolismo hepático (HATCH, 1992a).

A estricnina antagoniza seletivamente a inibição pós-sináptica no cérebro, mediada pelo GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) ou outro tipo de neurotransmissor depressor dependente de aminoácidos, como a glicina, que participa do mecanismo inibitório do neurônio motor acoplado à medula espinal. Ocorre antagonismo competitivo e estereo-seletivo, pois a estricnina liga-se aos receptores da glicina ou do GABA e, como consequência, surgem atividades reflexas difusas nos músculos estriados devidas à transmissão não controlada dos estímulos nervosos para a periferia. A estricnina não permite que ocorra a hiperpolarização dependente do fluxo iônico e assim não ocorre a inibição pós-sináptica do neurônio motor, provocando rigidez generalizada e simétrica, com contrações musculares tônicas e morte por choque respiratório associada a anóxia, resultante da incapacidade funcional dos músculos respiratórios em rigidez tônica (HATCH, 1992a).

Os efeitos da estricnina são agudos e os sinais clínicos podem ser observados após um período de 30 min a 2h em cães após a administração da dose letal. Inicialmente ocorre uma síndrome nervosa sem perda da consciência, com inquietação, dispnéia, contração dos músculos faciais ("sorriso"), rigidez cervical, orelhas eretas tendendo a ajuntar-se, tórax e abdômen tensos, convulsões, hiper-reflexia, midríase durante a convulsão e extensão tônica dos membros, pois os músculos extensores apresentam força de contração mais pronunciada que os flexores. As convulsões, dose-dependentes, são cada vez mais frequentes e graves, à medida que mais estricnina é absorvida pelo animal, causando opistótono, apnéia, anóxia cerebral, perda de consciência e morte. Dependendo da dose ocorre apenas um episódio convulsivo fatal em 20 a 30 minutos após a ingestão da estricnina (HATCH, 1992a).

Lesões macro e microscópicas não são características, sendo encontradas cianose, petéquias e

equimoses cardíacas e pulmonares, se as convulsões forem prolongadas. Rápido desenvolvimento de rigidez cadavérica e estômago repleto podem ser achados sugestivos de intoxicação por estricnina, pois o glicogênio foi consumido nas convulsões e a repleção gástrica pode inibir o vômito e favorecer a absorção do tóxico (HATCH, 1992a).

O diagnóstico diferencial deve ser feito entre envenenamento por estricnina e intoxicação por inseticidas organoclorados e organofosforados, carbamatos, fluoracetato, hipocalcemia, tétano e outras desordens convulsivantes (HATCH, 1992a). O conteúdo estomacal, fígado, rim, urina e vômito são espécimes de eleição para análise toxicológica, que devem ser enviados congelados (POPPENGA; BRASELTON JR., 1990).

O tratamento para intoxicação por estricnina é sintomático, visando a controlar as convulsões, a fornecer suporte respiratório e a favorecer a eliminação eficiente do tóxico. Não devem ser administrados eméticos, pelo risco de aspiração de conteúdo e risco de maiores convulsões. Drogas anticonvulsivantes como barbitúricos ou diazepínicos devem ser usadas. Para cães e gatos, usa-se o Diazepan na dose (0,5 mg/kg de PV) ou Midazolam. Se o paciente não responder a terapia inicial pode-se fazer infusão contínua de Propofol, Tiopental sódico ou mesmo uma associação de Fentanila com Diazepan, procedendo-se as medidas necessárias para o bom funcionamento respiratório e circulatório. A lavagem gástrica deve ser feita com solução de permanganato de potássio (1/2000), visando a oxidar a estricnina, e ácido tânico (1 a 2%) ou ácido clorídrico diluído, que podem reduzir-lhe sua absorção. O animal deve ser mantido em local tranquilo e para forçar a excreção, administrar manitol a 5%, diluído em cloreto de sódio (0,9%), na velocidade 6,6ml/kg/hora. Administrar vitamina C (3000 UI), que promove acidificação da urina e aumenta a excreção da estricnina. Não utilizar opiáceos, pois estes inibem os centros respiratórios superiores e estimulam a medula espinal. Quetamina é contra-indicada porque é estimulante cerebral, além da acepromazina, que não surtiu o efeito desejado em cães intoxicados por estricnina. A sedação deve ser leve, em virtude do risco morte por coma anestésico, demandando reavaliação constante e reinstituição da terapia, conforme o curso das convulsões e se o animal sobrevive as primeiras 24h de intoxicação, o prognóstico é favorável (HATCH, 1992a).

## FLUORACETATO DE SÓDIO E FLUORACETAMIDA

Fluoracetato de sódio e fluoracetamida, chamados de composto 1080 e 1081, respectivamente, são pesticidas classicamente utilizados no controle de roedores, mas a última foi utilizada como arma química. São muito tóxicos, incolores, inodoros, insípidos e hidrossolúveis, presentes na planta tóxica popularmente chamada de erva-de-rato (*Palicourea marcgravii*) e em outras plantas do gênero existentes no Brasil, África e Austrália. Possuem ação em cadeia; roedores ou aves mortos pelo veneno podem provocar o óbito de um cão de médio porte quando ingeridos (HATCH, 1992a; OMARA; SISODIA, 1990).

A dose letal aguda varia entre 0,05 a 1,0 e 0,3 a 0,55 mg/kg de PV, respectivamente em cães e gatos, mas ainda não foram determinados os motivos dessa variação entre as espécies, sendo possível a ocorrência de condensação do veneno com o oxaloacetato em graus diversos nas diferentes espécies e a toxicidade ser variável (HATCH, 1992a; OMARA; SISODIA, 1990).

O fluoracetato é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal, pulmões e pele lesada, sendo a intoxicação oral e inalatória mais comum. O mecanismo de ação, semelhante para os dois compostos, envolve inibição do ciclo do ácido cítrico, pois o fluoracetato condensa com o oxaloacetato formando fluorocitrato, impedindo a conversão enzimática do citrato a isocitrato, decorrente da competição pela enzima aconitase. O citrato acumula nas células e ocorre parada da respiração celular oxidativa em todo o organismo. Os primeiros efeitos são manifestados pelo sistema nervoso e coração, devidos à falta de energia e acúmulo de amônia na circulação (HATCH, 1992a; OMARA; SISODIA, 1990). Ocorre ainda quelação do cálcio sanguíneo devida ao excesso de citrato presente no sangue (OMARA; SISODIA, 1990).

Sintomas de intoxicação por fluoracetato e fluoracetamida são agudos, em 30 minutos a duas horas, com a morte ocorrendo em 12h. Nos cães, os sintomas nervosos mais evidentes são excitação, irritabilidade, náuseas, vômito, diarreia, micção freqüente, corrida frenética em linha reta, prejudicando ainda mais o sistema cardiovascular, convulsões, rigidez dos músculos extensores e com a progressão do quadro, as convulsões são mais fracas, devido a exaustão energética muscular. Nos gatos, a síndrome é nervosa e cardíaca, entretanto, a desorientação parece ser menor (HATCH, 1992a).

Achados de necropsia são cianose de mucosas,

congestão hepatorenal, hemorragias agônicas e enterite, provocada pelo efeito irritante local do fluoracetato. Lesões são ausentes quando a morte ocorre por fibrilação ventricular aguda (HATCH, 1992a). Em ratos foi descrita opacidade de córnea (OMARA; SISODIA, 1990). O exame histológico pode revelar edema cerebral e infiltração leucocitária perivascular no espaço de Virchow-Robin (HATCH, 1992a).

No diagnóstico devem ser considerados histórico e sintomatologia do paciente, sendo importante incluir na chave diferencial estricnina, hipocalcemia, organoclorados, encefalopatias hepáticas e outras encefalites graves em cães e gatos (HATCH, 1992a).

O prognóstico é desfavorável, pois a morte é rápida, sendo recomendado tratamento sintomático com diazepínicos e barbitúricos, em doses sedativas. Assistência respiratória, lavagem gástrica, administração de leite e monoacetato de glicerila (0,1 a 0,5mg/kg de PV), via intramuscular a cada hora, totalizando 2 a 4mg/kg de PV, visando regenerar a enzima aconitase, para possibilitar a entrada do citrato novamente no ciclo, podem ser eficazes para redução da toxicidade. O citrato é contra-indicado para competir com o tóxico, pois provoca quelação do cálcio plasmático e hipocalcemia (HATCH, 1992a). Pesquisas demonstraram que ratos intoxicados por fluoracetato de sódio e tratados com succinato de sódio associado a gluconato de cálcio apresentaram melhor recuperação, mas são necessários maiores estudos em outras espécies para determinar antídotos para esta intoxicação (OMARA; SISODIA, 1990).

## RODENTICIDAS ANTICOAGULANTES

Rodenticidas anticoagulante são antagonistas competitivos da vitamina K (vit. K), de grande importância toxicológica na Medicina Veterinária (ADAMS, 1992; DROBATZ, 1994). São usados como rodenticidas, principalmente no ambiente doméstico e foram sintetizados da dicumarina ou dicumarol, presente em leguminosas colonizadas por fungos. Os principais são warfarin, tomorin, racumin, brumoline, difenacoum, coumatetralil, brodifacoum e compostos relacionados a idandiona (pindona, clorfacinona, bromadiolona e difacinona), (DORMAN, 1990; HATCH, 1992b; WHITEHEAD, 2000).

Rodenticidas anticoagulantes comerciais são vendidos como pós inodoros e insípidos ou, ainda como iscas prontas, nas quais geralmente se associa a sulfonamida, para inibir a síntese microbiana de vit. K no trato gastrointestinal do roedor. A toxicidade é

semelhante para cães e gatos, que podem ingerir diretamente as iscas ou os ratos mortos com o veneno (DORMAN, 1990; HATCH, 1992b). O warfarin é considerado o rodenticida anticoagulante mais amplamente difundido, sendo utilizado para controle de esquilos na Inglaterra e no País de Gales, mediante autorização legal (WHITEHEAD, 2000).

A ação toxicológica é lenta e ocorre em aproximadamente uma semana nos roedores, que carregam as iscas para os ninhos. As doses tóxicas variam de acordo com o período de exposição e o composto utilizado. Em cães, 5mg/kg de PV, durante 5 a 15 dias e, em gatos, 1mg/kg de PV, por 5 dias, são capazes de provocar alterações graves, portanto, a intoxicação é subaguda. A dose letal de warfarin varia entre 5 a 30mg/kg de PV, respectivamente, para cães e gatos, em exposições de sete a dez dias (DORMAN, 1990).

Fatores que aumentam a toxicidade são a deficiência de vit. K, que causa intoxicação mais rápida, grave e provocada com menores doses; hepatopatias, pois o fígado sintetiza os fatores de coagulação; drogas, como fenilbutazona, difenilhidantoína e salicilatos, que deslocam o rodenticida da albumina plasmática; hormônio adrenocorticotrófico, esteróides e tiroxina, pois aumentam a afinidade dos receptores hepáticos do anticoagulante, e nefropatias, que resultam em perda de proteínas e debilitam o animal (DORMAN, 1990; HATCH, 1992b).

Os rodenticidas anticoagulantes são absorvidos lentamente pelo trato gastrointestinal, porém a absorção é total, sendo transportados pelas proteínas plasmáticas até o fígado, onde geralmente a degradação ocorre em dois a quatro dias, se a dose for única (HATCH, 1992b). Warfarin é detectado no sangue circulante em 2h após a ingestão, mas a maior parte está presente no sangue, ligado à albumina, sendo metabolizado lentamente em 2 a 4 dias (HATCH, 1992c). Os derivados dicumarínicos são considerados anticoagulantes indiretos quando administrados por via oral (ADAMS, 1992), porque interferem na síntese de fatores da coagulação, ligando ao epóxido da vit. K, impedem a regeneração desta e sua atuação como cofator na carboxilação do ácido glutâmico, essencial para a síntese dos fatores da coagulação. O efeito hemorrágico é resultante da não formação do complexo protrombina-trombina e do aumento da fragilidade capilar, provocado por cumarinas e idandionas. Ocorre depressão dos fatores da coagulação II, VII, IX e X (vit. K-dependentes) e necrose hepática como seqüela anóxica (DORMAN, 1990; HATCH, 1992c). Desta forma, ficam

comprometidos as vias intrínseca, extrínseca e comum da cascata da coagulação (DORMAN, 1990).

A sintomatologia clínica inclui vômito com ou sem sangue, hematúria, taquicardia, hemorragias, anemia, fraqueza, mucosas pálidas, depressão, epistaxe, melena, ataxia, estertores pulmonares úmidos (hemorragia pulmonar), dispnéia, hematomas externos e icterícia, se o curso prolongar, podendo ocorrer morte súbita decorrente das hemorragias maciças em cavidades naturais (DORMAN, 1990; DROBATZ, 1994; HATCH, 1992c).

Provas de coagulação alteradas são os principais achados de patologia clínica, aumento do tempo de coagulação, redução da agregação plaquetária, aumento do tempo de protrombina, além de diminuição do hematócrito (DORMAN, 1990).

Achados de necropsia incluem hemorragias generalizadas, coração arredondado e flácido, devido à dilatação por excesso de esforço compensatório, além de necrose hepática determinada por hipóxia, hemopericárdio e hemoperitônio (HATCH, 1992c).

O diagnóstico, feito em conteúdo estomacal e fragmentos de órgãos internos, muitas vezes é mascarado, pois o curso da intoxicação geralmente dura mais que dois a quatro dias após a ingestão do rodenticida anticoagulante, o qual não estaria mais presente no estômago. Materiais de eleição para o diagnóstico são fígado, rim, conteúdo gástrico e sangue. Aliado à sintomatologia, a determinação dos fatores de coagulação, o tempo de coagulação e a resposta ao tratamento são essenciais para confirmação da suspeita e o diagnóstico presuntivo (POPPENGA; BRASELTON JR., 1990). A intoxicação deve ser diferenciada de aflatoxicose, leptospirose, acidente ofídico, trombocitopenias e envenenamento por hidrocarbonetos. Por serem compostos normalmente ausentes nos tecidos, os rodenticidas anticoagulantes presentes em qualquer concentração nestes fornecem diagnóstico positivo seguro. Na cromatografia em camada delgada após revelação, os rodenticidas anticoagulantes apresentam fluorescência azul (HATCH, 1992c).

Para o tratamento de intoxicações com dicumarínicos, é indicada a administração de vit. K1 95mg/kg de PV, por 3 dias, no cão), mas tratamento muito prolongado pode provocar nefrose. É essencial o fornecimento de fatores da coagulação pela transfusão de sangue (20ml/kg de PV), administrados lentamente, monitorando o animal para evitar choque ou transfusão de plasma. O sulfato de estradiona (Premarin), na dose 5 a 20mg/kg de PV (IM ou EV), pode favorecer o

restabelecimento do animal. Expansores plasmáticos, hidratação, administração de carvão ativado e manutenção do mínimo de estímulos para o animal permanecer quieto, sedando, se necessário, são boas medidas protetoras para evitar traumas e controlar as hemorragias (DORMAN, 1990; DROBATZ, 1994; HATCH, 1992c). Quando administrada oralmente, a vit. K1, associada a alimentos com maior quantidade de lípidos, é absorvida mais eficientemente (DORMAN, 1990).

Em outros protocolos, a vit. K1 é mais usada para tratamento de envenenamento por anticoagulantes na dosagem de 4mg/kg/dia, durante cinco dias. Em doses mais elevadas pode provocar aparecimento de corpúsculos de Heinz no esfregaço sangüíneo (HOUSTON; MYERS, 1993). A dose de vitamina K1 indicada é de 3 a 5mg/kg/dia, pelas vias oral ou subcutânea, durante uma a quatro semanas, dependendo do tipo de intoxicação (DROBATZ, 1994).

## AVERMECTINAS

As avermectinas são lactonas macrocíclicas, derivadas da fermentação do microrganismo *Streptomyces avermitilis* e estão incluídas neste grupo avermectina, abamectina, ivermectina e doramectin, entre muitos outros compostos, todos sensíveis a degradação pela luz ultravioleta (MUNIZ, 1996).

Apesar de serem consideradas antiparasitários de amplo espectro, menos tóxicos e mais eficazes, as ivermectinas têm causado intoxicações em cães das raças Collie, Old English Sheepdog, Pastor de Shetland, Pastor Alemão, Poodle e Labrador, além dos efeitos adversos, que ocorrem principalmente pelo poder filaricida do agente (LOVELL, 1990).

A ivermectina é um derivado semi-sintético do abamectin, composto por duas diidroavermectinas (80% de B1 e 20% de B2), ativa contra nematóides e artrópodes (LOVELL, 1990; MUNIZ, 1996). A avermectina B1 aumenta a condutância ao cloro, mediada pelo ácido gama amino-butírico (GABA) e parece bloquear a transmissão de impulsos para o neurônio motor nos nematóides, além de aumentar a liberação pré-sináptica do GABA e sua ligação pós-sináptica. Este mediador aumenta a condutância ao cloro e provoca inibição neuronal devida à hiperpolarização causada pelos elevados níveis de cloro. Os efeitos do GABA seriam normalmente compensados pela acetilcolina, que aumenta a condutância ao sódio. Em mamíferos, neurônios mediados por GABA são encontrados apenas no SNC e a ivermectina não

atravessa a barreira hematoencefálica em condições normais (LOVELL, 1990).

Após administração intravenosa em cães, a ivermectina tem distribuição curta e meia-vida de 1,8 dias. Após administração oral o nível plasmático máximo foi obtido em 3h e o resultado em cães sensíveis da raça Collie foi semelhante ao dos animais resistentes, após administração de 100 mg/kg de ivermectina. Após o metabolismo hepático, ocorre a excreção principalmente hepatobiliar e pequena quantidade é detectada na urina (LOVELL, 1990).

Toxicidade aguda e subaguda de ivermectina tem sido documentada em cães da raça Collie e de outras raças, apesar da ampla margem de segurança, pois 2500 mg/kg de PV provocou apenas midríase em cães, após dose oral única. Pela via subcutânea, 9400 mg/kg de PV provocaram midríase, salivação, ataxia, depressão e morte. Não foram observadas alterações causadas pela ivermectina na dose de 500 mg/kg de PV ao dia, PO, durante 14 semanas (LOVELL, 1990).

Nos animais da raça Collie, a toxicose causada pela ivermectina (doses de 100 a 500 mg/kg de PV) é aguda, aparecendo os primeiros sinais após 4h, possivelmente resultantes de sua maior penetração através da barreira hematoencefálica. Nem todos os indivíduos da raça são sensíveis a intoxicação por ivermectina, que não é relacionada ao sexo, pelagem ou anomalias oculares. Em gatos, doses de 200 a 1330 mg/kg de PV foram bem toleradas em administrações orais e subcutâneas (LOVELL, 1990; SOLL et al., 1991).

A toxicose por ivermectina deve ser levantada em cães e gatos que apresentam um ou mais dos sinais a seguir, dentro de 24h depois de uma administração maior que 1000 mg/kg: ataxia, comportamento anormal, tremores, midríase, letargia, fraqueza, decúbito, cegueira, salivação, coma. Além dos sinais anteriores, em cães da raça Collie foi descrita depressão, convulsões, bradicardia, bradipnéia, falta de resposta a estímulos sonoros. Um cão Old English Sheepdog com toxicose causada pela ivermectina, apresentou ataxia dos membros posteriores, salivação, taquipnéia, bradicardia, decúbito, miose, estrabismo ventromedial e ventrolateral, ausência de resposta a estímulos e

períodos de sono profundo (LOVELL, 1990).

Em gatos, doses elevadas de ivermectina provocam vocalização, ataxia, desorientação, anorexia, demência (choro, mordidas, arranhões), tremores, midríase, cegueira, andar em círculos, pressão da cabeça contra obstáculos, perda de reflexos, reflexo pupilar lento e incompleto, bradicardia, bradipnéia, hipotermia, mucosas pálidas, coma e morte (LOVELL, 1990).

O diagnóstico de intoxicação por ivermectina deve ser feito associando o histórico (intervalo de ocorrência, dose aplicada, raça) e os sinais clínicos do animal, pois a necropsia revela lesões inespecíficas. Materiais como plasma, fígado, gordura e cérebro podem ser enviados ao laboratório para confirmação da exposição; devem ser analisadas, inclusive, a comida e água de bebida. No cérebro, concentrações de ivermectina iguais ou superiores a 100ppb são associadas à toxicose em cães da raça Collie (LOVELL, 1990).

Sinais de choque, edema pulmonar, dispnéia e/ou vômito em até 24h, mas geralmente ocorrendo em aproximadamente 10h após a administração de menos que 200 mg/kg de PV de ivermectina, podem ser atribuídos trombose causada pela morte de filárias, sendo facilmente confirmada pela necropsia (LOVELL, 1990).

O tratamento das intoxicações causadas pela ivermectina requer suporte e fluidoterapia, para retorno do animal às condições normais, pois o paciente pode ficar por semanas em coma. Administrar doses seriadas de carvão ativado e uma ou duas doses de catárticos salinos podem aumentar a eliminação da ivermectina, excretada principalmente pela via fecal. Emese é indicado apenas se a contaminação for oral e recente (até 3h depois) e se não existirem contra-indicações. Administrar alimentação parenteral ou por sonda oral e prevenir ou controlar úlceras de decúbito são medidas gerais para manutenção do animal. Picrotoxina (antagonista GABA) administrada pela via intravenosa, na dose de 1mg/min, durante oito minutos reverteu a depressão severa causada pela ivermectina em cães da raça Collie, mas ocorreram convulsões violentas após 30min. do tratamento e em ratos não foi eficaz como antídoto. A fisostigmina, estimulante do SNC, deve ser administrada apenas em animais com ausência de reflexos (LOVELL, 1990).

## SUMMARY

Though pesticides are often used in the intentional poisoning of domestic animals, accidental toxicities can also occur. Because clinical signs can depend on the compound, pesticide toxicity is often difficult to detect. Most toxicities are severe, demanding the immediate use of vital sign support and symptomatic treatment. Only then should the laboratory tests be done to determine the pesticide involved. Prognosis is poor in most cases due to the following: the high dose of toxic agents found in intentional poisonings, the severity of clinical situations, the absence of antidotes, and the limited amount of time between the toxicity and clinical management. Due to the frequency of toxicity cases in small animal practices, the objective of this study is to describe the toxicology of the following compounds: amitraz, strychnine, sodium fluoroacetate and fluoroacetamide, anticoagulant rodenticides and avermectines in dogs and cats.

**Key words:** Pesticides. Toxicity. Dogs. Cats.

## RESUMEN

Los plaguicidas se utilizan para causar una intoxicación intencional en los animales domésticos, aunque pueden ocurrir intoxicaciones accidentales. Diversos factores son los que interfieren en la toxicidad de los plaguicidas y los síntomas clínicos de las intoxicaciones son variables, dependiendo del compuesto en cuestión. La mayoría de las intoxicaciones es grave y, rápidamente debe dársele el soporte necesario para mantener las funciones vitales además del tratamiento sintomático, para luego proceder a la investigación laboratorial del tóxico. En la mayor parte de los casos la prognosis es desfavorable debido un exceso en la dosis de los agentes tóxicos, común en los envenenamientos intencionales, gravedad del estado clínico, ausencia de antídotos y al tiempo transcurrido entre la intoxicación y la atención clínica. Debido a la relevancia de las intoxicaciones en la clínica de pequeños animales, este trabajo tuvo como objetivo describir la toxicología de los compuestos: amitraz, estricnina, fluoracetato de sodio e fluoracetamida, rodenticidas anticoagulantes y avermectinas en perros y gatos.

**Palabras clave:** Plaguicidas. Intoxicación. Perros. Gatos.

## REFERÊNCIAS

ADAMS, R. Drogas hemostáticas e anticoagulantes. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992. p. 382-392.

DORMAN, D. C. Anticoagulant, cholecalciferol and bromethalin-based rodenticides. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 339-352, 1990.

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

HATCH, R. Venenos causadores de estimulação ou depressão nervosa. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992b. p. 854-927.



HATCH, R. Agentes usados para eutanásia. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992b. p. 816-853.

HATCH, R. Venenos causadores de insuficiência respiratória. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1992c. p. 816-853.

HOUSTON, D. A.; MYERS, S. L. A review of Heinz-body anemia in the dog induced by toxins. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 35, n. 2, p. 158-161, 1993.

JONES, R. D. Xylene/amitraz: a pharmacologic review and profile. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 35, n. 5, p. 446-448, 1990.

LOVELL, R. A. Ivermectin and piperazine toxicosis in dogs and cats. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 453-467, 1990.

MUNIZ, R. A. Diferenças entre doramectin e ivermectin. In:

SIMPÓSIO DECTOMAX, 1996. **Anais...** p. 7-9.

OMARA, F.; SISODIA, C. S. Evaluation of potential antidotes for sodium monofluoroacetate in mice. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 32, n. 5, p. 427-431, 1990.

POPPENGA, R. H.; BRASELTON Jr., W. E. Effective use of analytical laboratories for the diagnosis of toxicologic problems in small animal practice. **Veterinary Clinics North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 293-306, 1990.

SAKATE, M.; FLORIO, J. C.; PALERMO NETO, J. Efeitos tóxicos do praguicida amitraz: uma revisão. **Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo**, v. 16, n. 1/2, p. 45-51, 1992.

SOLL, M. D. et al. Field safety, efficacy, and acceptability of ivermectin in a chewable formulation for dogs. **Canine Practice**, v. 16, n. 3, p. 5-8, 1991.

WHITEHEAD, R. (Ed.). **The UK pesticide guide 2000**. Oxon: CABI Publishing, 2000. 591 p.