

# Intoxicação por paracetamol em gatos

*Acetaminophen toxicity in cats*

Otávia Dorigon<sup>1\*</sup>, Ana Carolina da Veiga Rodarte de Almeida<sup>1</sup>, Fernanda Vieira Amorim da Costa<sup>1</sup>

Recebido em 24/03/2011; aprovado em 03/10/2012.

## RESUMO

A intoxicação por paracetamol em gatos ocorre por exposição acidental ou de forma iatrogênica, quando um responsável o administra na intenção de tratar seu animal. Os gatos apresentam deficiência em sua biotransformação e por isso mesmo pequenas doses do fármaco podem provocar sinais de intoxicação. Dentre os sinais clínicos pode-se observar cianose, depressão, icterícia, edema de face e membros, taquipnéia, dispnéia, anorexia, fraqueza, vômito, hipotermia e hematuria. Felizmente, com um tratamento agressivo e cuidado de suporte adequado, a maioria dos animais se recupera completamente. O proprietário deve ser orientado a nunca administrar paracetamol em gatos. Considerando a grande quantidade de gatos atendidos na emergência veterinária com sinais clínicos de intoxicação por paracetamol, tem-se por objetivo apresentar informações sobre essa enfermidade para que os clínicos de pequenos animais possam identificar o quadro e assim tratá-lo com sucesso.

**PALAVRAS-CHAVE:** metahemoglobina, felino, toxicidade, metabolismo.

## SUMMARY

Paracetamol intoxication in cats occurs due to accidental or iatrogenic exposure, when the owners administers the medication with the intention of treating their pet. Cats are deficient in terms of biotransformation, so even small doses of the

drug can cause toxicity. Among the clinical signs, cyanosis, depression, icterus, edema of face and limbs, tachypnea, dyspnea, anorexia, weakness, vomiting, hypothermia and hematuria can be observed. Fortunately, with aggressive treatment and appropriate supportive care, most animals are able to recover completely. Owners should be advised not to administer acetaminophen in cats. Considering the large number of cats treated in emergency veterinary with clinical signs of acetaminophen toxicity, we have the objective of presenting information about this disease for clinicians of small animals to identify the framework and thus treat it successfully.

**KEY WORDS:** methemoglobin, feline, toxicity, metabolism.

## INTRODUÇÃO

Paracetamol é um composto sintético não-opiáceo derivado do p-aminofenol, com ação analgésica e antipirética (RICHARDSON, 2000). Comumente a toxicose ocorre quando responsáveis bem intencionados o administram por razões diversas, desconhecendo sua toxicidade (RUMBEIHA et al., 1995; GRACE, 2004). A intoxicação pode resultar de uma dose única ou repetidas doses que se acumulam, levando à formação de metahemoglobinemia e toxicidade hepática (SHELL, 2004). Savides et al. (1984) relataram que nos gatos a meia-vida plasmática do paracetamol aumenta com dosagens mais altas e que essa é maior nos gatos comparativamente

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná - UFPR. Rua dos Funcionários, 1540, Bairro Cabral, CEP 80035-050, Curitiba, PR. Brasil. E-mail: otaviadorigon@gmail.com. \*Autora para correspondência.

aos cães. Não há uma dose segura de paracetamol para gatos (FISHER, 1997; RICHARDSON, 2000), sendo que a ingestão de 10 mg/kg é suficiente para provocar sinais de toxicidade (AARONSON, 1996; OSWEILER, 1997).

Considerando a grande quantidade de gatos atendidos na emergência veterinária com sinais clínicos de intoxicação por paracetamol, tem-se por objetivo apresentar informações sobre essa enfermidade para que os clínicos de pequenos animais possam identificar o quadro e assim tratá-lo com sucesso.

## DESENVOLVIMENTO

### Mecanismo da toxicidade

Na maioria dos mamíferos o paracetamol é convertido no fígado em compostos inativos por conjugação com glicuronídeo e, em menor proporção, com sulfato, sendo eliminado pelos rins (RICHARDSON, 2000; SELTON, 2001; GRACE, 2004). Os produtos formados são eliminados do organismo (SHELL, 2004). Porém, uma pequena parcela é metabolizada através do sistema de citocromo da proteína 450 (P-450), formando um metabólito altamente reativo, a N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) (SELLON, 2001; RICHARDSON e RISHNIW, 2005). Em condições normais, este metabólito é desintoxicado pela conjugação com a glutathione (RICHARDSON e RISHNIW, 2005). Porém, altas doses de paracetamol acabam com as reservas de glutathione, resultando no aumento dos metabólitos tóxicos (RICHARDSON, 2000). Estes metabólitos causam alterações na função proteica e danos à membrana celular (SELLON, 2001; SANT'ANA, 2009) além de oxidação do íon ferroso a íon férrico, convertendo hemoglobina em metahemoglobina (AARONSON, 1996) e formação de corpúsculos de Heinz pela oxidação da hemoglobina (SHELL, 2004). A formação de corpúsculos de Heinz aumenta a fragilidade dos eritrócitos, resultando em anemia hemolítica (ALLEN, 2003; STEENBERGEN, 2003).

Os gatos têm uma deficiência genética na atividade da enzima glicuronil transferase, que conjuga o paracetamol ao ácido glicurônico para

a excreção (RICHARDSON; RISHNIW, 2005) e por isso são mais vulneráveis à toxicidade do que os cães (STEENBERGEN, 2003; SANT'ANA, 2009).

### Sinais clínicos

Os sinais clínicos da intoxicação por paracetamol aparecem 1-4 horas após a ingestão e persistem por 12-48 horas (SHELL, 2004). Ocorrem devido à metemoglobinemia e hepatotoxicidade (RICHARDSON, 2000; RICHARDSON e RISHNIW, 2005). A metahemoglobina é incapaz de transportar oxigênio, resultando em cianose severa e hipóxia tecidual (SHELL, 2004). Pode-se observar ainda depressão, icterícia, edema de face e membros, taquipnéia (ANVIK, 1984; GIORDANO et al., 2002; SANT'ANA, 2009), dispnéia (Figura 1), anorexia, fraqueza, vômito, hipotermia, hematúria, hemoglobinúria (GIORDANO et al., 2002; RICHARDSON e RISHNIW, 2005; SANT'ANA, 2009) e metemoglobinúria, sugerindo metahemoglobinemia e hemólise, com consequente anemia (Figuras 2 e 3) (ALLEN, 2003). Destes a cianose é o sinal mais marcante e evolui em torno de 4 a 12 horas após a ingestão do fármaco (SANT'ANA, 2009). Se não tratada ou tratada tardiamente, a morte pode ocorrer, geralmente dentro de 18-36 horas após a ingestão (SHELL, 2004). Mesmo quando a êmese e a lavagem gástrica são bem sucedidas, os gatos afetados devem ser monitorados quanto à presença de metahemoglobinemia, hematúria e hemoglobinúria durante as próximas 24 horas (SHELL, 2004). Para Allen (2003) edema subcutâneo de cabeça e metemoglobinúria são sugestivos de toxicidade por paracetamol nos gatos.

### Diagnóstico

O diagnóstico é baseado principalmente no histórico de exposição associado aos sinais clínicos (RICHARDSON, 2000; STEENBERGEN, 2003). Pode-se lançar mão de alguns exames, como perfil hematológico, onde se observa anemia, sangue de coloração marrom escuro e presença de corpúsculos de Heinz;



Figura 1 – Gato respirando com a boca aberta, apresentando quadro de dispnéia.

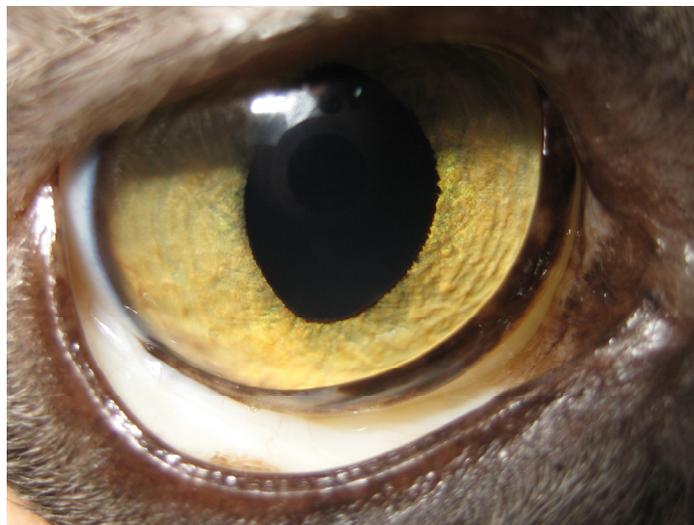


Figura 2 – Figura evidenciando mucosa palpebral pálida.



Figura 3 – Vista rostral de um gato com mucosa oral pálida.

testes bioquímicos, com aumento da alanina amino-transferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e aspartato aminotransferase (AST), urinálise e sedimentação urinária, com bilirrubinúria e hemoglobínúria, radiografia de tórax, verificando-se edema pulmonar, biópsia e histopatologia de fígado, onde se pode observar hiperplasia de ducto biliar, estase biliar e vacuolização nos hepatócitos (SHELL, 2004), além da aferição dos níveis plasmáticos de paracetamol (RICHARDSON, 2000).

Dentre os diagnósticos diferenciais estão outros fármacos que causam metahemoglobinemia, incluindo naftaleno, anestésicos locais (benzocaína), nitrito (RICHARDSON, 2000; STEENBERGEN, 2003), pirídium e cloratos, substâncias hepatotóxicas, como ferro, algumas micotoxinas, fósforo, tetracloreto de carbono, alcatrão, fenóis, nitrosaminas e cobre (RICHARDSON, 2000).

### Tratamento

O objetivo do tratamento é reabastecer a glutatona, converter a metahemoglobina em hemoglobina novamente e prevenir ou tratar a necrose hepática (RICHARSON, 2000; SHELL, 2004). Estabilizar o animal é a prioridade. Para isso deve-se fornecer fluido intravenoso, dependendo do grau de dispnéia, oxigênio, a manipulação deve ser o menos estressante possível (SANT'ANA, 2009) e mesmo assim transfusão com sangue total pode ser necessária (SHELL, 2004). Embora o prognóstico seja bom se o animal é tratado prontamente e agressivamente, animais com sinais severos de metahemoglobinemia ou lesão hepática têm prognóstico reservado a ruim (RICHARSON, 2000).

A êmese deve ser induzida em gatos assintomáticos, a não ser que existam contra-indicações (KORE, 1998). Lavagem gástrica é menos efetiva do que a êmese, mas pode ser realizada quando esta for contra-indicada (RICHARSON, 2000). Carvão ativado na dose de 1-3 g/kg adsorve paracetamol e deve ser repetida, pois este sofre ciclo entero-hepático. Um catártico deve ser utilizado em combinação com carvão ativado, a menos que o animal

esteja desidratado ou tenha diarreia. A diurese forçada ou diálise peritoneal não aumenta a eliminação de paracetamol. (RICHARSON, 2000; STEENBERGEN, 2003).

N-acetilcisteína (NAC) liga-se diretamente com metabólitos do paracetamol para melhorar a eliminação, minimizar o dano celular e serve como um precursor da glutatona (STEENBERGEN, 2003). NAC também ajuda a eliminar os radicais livres de oxigênio e pode reduzir a extensão da metahemoglobinemia (EL BAHRI e LARIVIERE, 2003). Além disso, aumenta a produção endógena de óxido nítrico, promove dilatação dos vasos hepáticos, melhorando o fluxo sanguíneo e reduzindo a lesão hepática (EL BAHRI e LARIVIERE, 2003). Deve-se esperar de duas a três horas entre a administração de carvão ativado e de NAC oral, já que o carvão ativado pode adsorver NAC, bem como paracetamol (RICHARSON, 2000; SHELL, 2004). Uma solução a 5% de NAC deve ser administrada por via oral para cães ou gatos em uma dose inicial de 140mg/kg (280 mg/kg em animais gravemente afetados) seguido de manutenção de 70 mg/kg a cada seis horas durante sete tratamentos (EL BAHRI e LARIVIERE, 2003), já que a meia vida do paracetamol é longa (STEENBERGEN, 2003). Quando usada pela via intravenosa há uma pequena chance de ocorrer choque anafilático e por isso é recomendado o uso de filtro bacteriostático (SHELL, 2004), mas a administração de anti-histamínicos é geralmente eficaz quando ocorre reação a esse fármaco (VILLAR e BUCK, 1998). Pela via oral pode causar náusea e vômito. Apesar de ser mais efetivo quando administrado até 12 horas após a ingestão do paracetamol, NAC ainda é recomendado até 80 horas após a ingestão (EL BAHRI e LARIVIERE, 2003).

S-adenosilmetionina (SAM-E) pode ajudar num tratamento contínuo para lesão hepática provocada por paracetamol. A dose recomendada é 18mg/kg durante um a três meses (STEENBERGEN, 2003). Em estudo realizado por Webb et al. (2003), SAM-E foi administrado uma hora após a ingestão de paracetamol e mostrou ser eficaz, evitando a formação de corpúsculos de Heinz e a diminuição do volume globular

médio. Este precursor da glutathione reabastece suas reservas no organismo, permitindo que o metabolismo do paracetamol ocorra (SHELL, 2004).

O ácido ascórbico (vitamina C) funciona como antioxidante e pode converter metahemoglobina em hemoglobina (SHELL, 2004). Contudo, sua utilização tem sido questionada, pois pode causar alteração do trato gastrintestinal (RICHARSON, 2000). A dose eficaz de vitamina C é 30 mg/kg, de duas a quatro vezes ao dia pela via oral ou injetável (OSWEILER, 1997; RICHARSON, 2000).

Robin et al. (2000) observaram menor formação de corpúsculos de Heinz em gatos pré-tratados com 10mg/d de bioflavonóides na dieta, em relação aos que receberam apenas paracetamol.

Acimetidina pode inibir o sistema citocromo P-450 de oxidação no fígado e pode ser útil na redução do metabolismo do paracetamol, embora a sua capacidade de prevenir hepatotoxicidade seja controversa nesse caso (OSWEILER, 1997; SHELL, 2004). A dose de cimetidina é 10 mg/kg, seguida por 5 mg/kg a cada seis horas, durante 48 horas (EL BAHRI e LARIVIERE, 2003). O uso de cimetidina em associação com o NAC e ácido ascórbico tem se mostrado mais eficaz do que qualquer dos agentes isoladamente na prevenção da hepatotoxicidade induzida por paracetamol (OSWEILER, 1997).

Corticóides e anti-histamínicos são contraindicados (RICHARSON, 2000). O paciente deve ser monitorado quanto à presença de metahemoglobinemia. Em gatos, os valores de metahemoglobina aumentam em 2-4 horas, seguido pela formação de corpúsculos de Heinz (AARONSON, 1996). As enzimas hepáticas devem ser cuidadosamente monitorizadas (RICHARSON, 2000). Sinais laboratoriais de hepatotoxicidade geralmente se desenvolvem 24-36 horas após a ingestão (RICHARSON, 2000). Grandes doses de paracetamol podem causar nefrotoxicidade com a elevação da uréia e creatinina séricas e diminuição da taxa de filtração glomerular (GOLDSTEIN e SCHNELLMANN, 1996). A duração do tratamento depende da

dose de paracetamol ingerida e dos sinais clínicos apresentados. O tratamento para a necrose hepática pode continuar por semanas (RICHARSON, 2000).

### Prognóstico e profilaxia

O prognóstico depende do tempo decorrido até o início do tratamento, da severidade dos sinais clínicos e da dose ingerida. Gatos com sinais severos de metahemoglobinemia ou lesão hepática têm prognóstico reservado a grave (STEENBERGEN, 2003). O tempo de recuperação é dose-dependente e pode demorar vários dias. A morte em gatos é mais frequentemente causada por metahemoglobinemia, resultando em hipóxia e edema pulmonar (SHELL, 2004). Como prevenção deve-se orientar os responsáveis a nunca administrar paracetamol em gatos.

### CONCLUSÕES

O paracetamol é um fármaco bastante utilizado em medicina humana e comercializado sem qualquer restrição. Por isso é muito frequente na clínica 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 fatais. Portanto, a orientação adequada por parte dos médicos veterinários é a melhor forma de prevenir esta intoxicação.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AARONSON, L.R. Acetaminophen toxicosis in 17 cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v.6, p.65-69, 1996.
- ALLEN, A.L. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.44, p.509-510, 2003.
- ANVIK, J.O. Acetaminophen toxicosis in a cat. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v.25, p.445-447, 1984.
- EL BAHRI, L.; LARIVIERE, N.

- N-Acetylcysteine. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v.25, p.276-278, 2003.
- FISHER, D.J. Disorders of red blood cells. In: \_\_\_\_\_. **Handbook of Small Animal Practice**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 1997. p.656-673.
- GIORDANO, A. et al. Paracetamol poisoning associated with a leukemoid response in a cat (2002). In: 3. ESCVP Encontro "current practice of veterinary clinical pathology in europe". **Veterinary Clinical Pathology – Proceedings**. v.31, p.198-199, 2002.
- GOLDSTEIN, R.S.; SCHNELLMANN, R.G. Toxic responses of the kidney. In: \_\_\_\_\_. **Toxicology, The Basic Science of Poisons**. New York: McGraw-Hill, 1996. p.417-442.
- GRACE, S.F. Toxicose por paracetamol. In: NORSWORTHY, G. **O paciente felino**. 2. ed. Barueri: Manole, 2004. p.127-129.
- KORE, A.M. Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v.20, p.419-428, 1998.
- OSWEILER, G. Household Drugs. In: \_\_\_\_\_. **The Handbook of Small Animal Practice**. 3. ed. New York: Churchill Livingstone, 1997. p.1279-1283.
- 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: 21 set. 2009.
- ROBIN, W. et al. Effect of a bioflavonoid dietary supplement on acetaminophen-induced oxidative injury to feline erythrocytes. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.217, p.1157-1161, 2000.
- RUMBEIHA, W.K. et al. Comparison of N-acetylcysteine and methylene blue, alone or in combination, for treatment of acetaminophen toxicosis in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.56, p.1529-1533, 1995.
- SANT'ANA, M.G. Aspectos toxicológicos da intoxicação por paracetamol em felinos. **Cães & Gatos**, São Paulo, n.125, p.55-56, 2009.
- SAVIDES, M.C. et al. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. **Toxicology Applied Pharmacology**, San Diego, v.74, p.26-34, 1984.
- SELLON, R.K. Acetaminophen. In: PETERSON, M.E.; TALCOTT, P.A. **Small Animal Toxicology**. Toronto: WB Saunders, 2001. p. 388–395.
- SHELL, L. [2004]. Acetaminophen toxicity. <<http://www.vin.com/Members/Associate/Associate.plx?DiseaseId=880>>. Acesso em: 21 set. 2009.
- 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](http://www2.aspc.org/site/DocServer/vettech_0103.pdf?docID=642&AddInterest=1101)>. Acesso em: 22 abr. 2009.
- VILLAR, D.; BUCK, W.B. Ibuprofen, aspirin, and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. **Veterinary & Human Toxicology**, Manhattan, v.40, p.156-162, 1998.
- WEBB, C.B. et al. S-adenosylmethionine (SAME) in a feline acetaminophen model of oxidative injury. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.5, p.69-75, 2003.