BRUNA MARIA MARCHETTI SILVA OLIVEIRA

IZABELA MOREIRA FURTADO

PAULA FERREIRA VARANDAS

REPERCUSSÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DA INTOXICAÇÃO POR ORGANOFOSFORADOS EM CANINOS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

(REVISÃO DE LITERATURA – FORMATO ARTIGO CIENTÍFICO)

BELO HORIZONTE/MG

NOVEMBRO DE 2023

BRUNA MARIA MARCHETTI SILVA OLIVEIRA

IZABELA MOREIRA FURTADO

PAULA FERREIRA VARANDAS

REPERCUSSÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DA INTOXICAÇÃO POR ORGANOFOSFORADOS EM CANINOS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO (REVISÃO DE LITERATURA – FORMATO ARTIGO CIENTÍFICO)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade UNIBH como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Renata Avancini Fernandes

BELO HORIZONTE/MG

NOVEMBRO DE 2023

REPERCUSSÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS DA INTOXICAÇÃO POR ORGANOFOSFORADOS EM CANINOS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Bruna Maria Marchetti Silva Oliveira[1]; Izabela Moreira Furtado[2]; Paula Ferreira Varandas[3].

RESUMO

Os organofosforados são um grupo de compostos químicos muito utilizados na agropecuária, principalmente inseticidas, o que resulta em um alto índice de intoxicações acidentais em animais e humanos. As intoxicações causadas por este composto geram uma condição grave devido à exposição de pesticidas e produtos químicos tóxicos. Os sintomas clínicos incluem sialorréia, sudorese, miose, bradisfigmia, anorexia, náusea, êmese, cólica, diarréia, broncoespasmo, tosse, dispneia e tremores. O diagnóstico é baseado em sinais clínicos, testes laboratoriais de colinesterase plasmática e histórico de exposição. O tratamento envolve a descontaminação, administração de antídotos como atropina e pralidoxima, e terapia de suporte. O prognóstico varia de acordo com a gravidade da intoxicação, tempo de exposição e tempo de resposta terapêutica.

Palavras-chave: organofosforados, colinesterase e produtos químicos.

ABSTRACT

Organophosphates are a group of chemical compounds widely used in agriculture, primarily as insecticides, leading to a high incidence of accidental intoxications in both animals and humans. Intoxications caused by these compounds result in a severe condition due to exposure to pesticides and toxic chemicals. Clinical symptoms include drooling, sweating, pinpoint pupils, slow heart rate, loss of appetite, nausea, vomiting, colic, diarrhea, bronchospasm, cough, dyspnea, and tremors. Diagnosis is based on clinical signs, laboratory tests for plasma cholinesterase, and exposure history. Treatment involves decontamination, administration of antidotes such as atropine and pralidoxime, and supportive therapy. Prognosis varies based on the severity of intoxication, duration of exposure, and therapeutic response time.

Keywords: organophosphates, cholinesterase, and chemicals.

1. INTRODUÇÃO

A intoxicação por organofosforados em caninos é um desafio recorrente na prática veterinária, destacando-se como uma das emergências mais comuns dentre os tipos de intoxicações. Essa problemática está intrinsecamente ligada ao uso desses pesticidas, que se encontram disponíveis sob diversas formas, tais como pós, granulados, líquidos, pastinhas, emulsões e aerossóis. Os pesticidas organofosforados, caracterizados por sua baixa solubilidade em água e solubilidade em solventes orgânicos e lipídios, têm a capacidade de serem absorvidos até mesmo pela pele íntegra dos animais (Fikes, 1990; Hatch, 1992; Repetto; Martinez'repetio, 1995, apud Melo, 2002).

Com frequência, esses casos de envenenamento estão intrinsecamente ligados à negligência por parte dos tutores, os quais, mesmo conscientes das implicações legais e dos riscos à saúde, buscam soluções alternativas para erradicar pragas. Tal conduta irresponsável, amplamente documentada por Assis et al. (2009, apud Abreu, 2014), evidencia a necessidade premente de educar os tutores sobre práticas seguras e legais de controle de pragas, bem como a importância de medidas de conscientização e regulamentação nessa área.

A intoxicação por organofosforados em cães é um tema amplamente documentado na literatura científica, com estudos prévios detalhando os mecanismos de ação desses compostos. Eles atuam inibindo a enzima acetilcolinesterase, o que resulta em uma superestimulação colinérgica que se manifesta através de uma ampla gama de sintomas. A abordagem clínica tradicional inclui o uso da atropina como antagonista, complementado por terapias de suporte, como lavagem gástrica e administração de carvão ativado (Ortiz, 2015).

O diagnóstico da intoxicação por organofosforados é um processo complexo que envolve a análise minuciosa dos sinais clínicos apresentados pelo paciente e a realização de exames laboratoriais destinados a avaliar a atividade da enzima acetilcolinesterase, presente em diferentes compartimentos biológicos, como sangue, plasma e cérebro (Penna, 2006). Adicionalmente, a análise toxicológica abrange a investigação de diversos substratos, incluindo tecidos, conteúdo gástrico, amostras de pelos, pele e urina (Oliveira 2002).

Entretanto, é imperativo ressaltar que a obtenção de resultados negativos nessas análises não é incomum, uma vez que os organofosforados possuem uma vida relativamente curta no organismo (Tilley; Jr. Francis, 2003, apud, 2006). Essa efemeridade da presença desses compostos torna crucial a importância da pronta identificação dos sinais clínicos e da aplicação

de medidas terapêuticas eficazes, uma vez que o tempo pode ser um fator determinante na evolução do quadro de intoxicação (Spinosa 2020).

Neste contexto, objetiva-se com este estudo conduzir uma investigação minuciosa e abrangente de artigos científicos contemporâneos que se concentrem nas implicações clínicas e nas estratégias terapêuticas associadas à intoxicação por organofosforados em caninos, contemplando todo o espectro, desde o diagnóstico até as medidas terapêuticas.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho tem como base dados retirados de artigos, além das bases de dados online, SciELO e Pubvet. Inicialmente foram pesquisados artigos que definissem e classificassem os principais danos que a substância utilizada poderia causar na fisiologia animal, contabilizando oito fontes. A partir disso, foram levantados os dados sobre os principais tratamentos de forma a relacioná-los com as consequências fisiológicas dessa patologia, e finalmente, levantamos os dados acerca da expectativa de sobrevivência dos animais afetados e as necessidades mais comuns apresentadas acerca da qualidade de vida dos mesmos.

Utilizamos como palavras chaves durante a nossa pesquisa termos como: intoxicação, organofosforados, antitóxicos, e terapias de suportes para, filtrar os trabalhos levantados sobre a temática proposta.

Ao final dessa separação, levantamos um total de vinte e uma fontes, entre publicações, artigos, literaturas acadêmicas e bases de dados online. Esses dados foram separados em tópicos para serem utilizados durante a escrita deste trabalho. As citações foram separadas à medida que a pesquisa foi feita e utilizada de acordo com a necessidade.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 - MECANISMO DE AÇÃO

Os organofosforados (OF) são uma classe de compostos químicos utilizados como inseticidas, pesticidas devido a sua toxicidade. Seu funcionamento se dá inibindo a atividade do sistema nervoso (SN), atuando como inibidores competitivos irreversíveis da enzima

acetilcolinesterase (AChE). Amplamente comercializados, os OF apresentam risco à saúde humana e animal pela falta de consciência dos produtores rurais que, muitas vezes, não se preocupam com os cuidados básicos para a aplicação desses produtos (Melo 2002).

"A acetilcolinesterase possui dois sítios ativos, um aniônico e outro esterásico" (CALDAS, 2010), ao receber em seus sítios a molécula de acetilcolina (ACh), rapidamente esse neurotransmissor divide a substância em acetato e colina. Após esse processo, a enzima se mostra disponível para recomeçar o processo com outra molécula. Os OF se ligam ao sítio esterásico por meio de uma ligação covalente que, por ser uma ligação de boa estabilidade, impede o processo de hidrólise da toxina, causando uma inibição permanente e irreversível dos sítios da AChE, e como consequência, desencadeia um acúmulo de ACh no organismo do animal, por ser a enzima que a inativa.

Os OF têm uma toxicidade considerada moderada a grave por inibirem irreversivelmente a AChE e devem ser tratadas com muita cautela, pois a administração recente ou em conjunto de alguns fármacos podem potencializar sua toxicidade. Drogas com capacidade bloqueadora neuromuscular ou aquelas que competem por esterases-alvo, também podem elevar a suscetibilidade. Esses grupos incluem fenotiazinas, procaína, íon magnésio, anestésicos inalantes e agentes despolarizantes bloqueadores neuromusculares, tais como succinilcolina e decametônio. Os antibióticos como aminoglicosídeos (estreptomicina, di-hidroestreptomicina, canamicina e gentamicina), polipeptídeos (polimixina A e B, colistina), clindamicina e lincomicina podem ter efeitos bloqueadores neuromusculares (NOGUEIRA, R. M. B; ANDRADE, S. F., 2017).

3.2 - SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

A sintomatologia associada a este pesticida resulta do aumento excessivo dos níveis de acetilcolina, o que origina, nomeadamente, uma estimulação no músculo liso e secreção glandular (Fernandes 2014). Ao nível das junções músculo esqueléticas, o excesso de acetilcolina pode ter ação tanto estimulatória (fasciculação) como inibitória (fraqueza muscular) (Wismer, T., 2012 apud 2014).

A toxicidade e duração dos sinais clínicos dependem da dose, via de administração, espécie animal afetada (os gatos são mais suscetíveis que os cães) podendo se distribuir por todos os organismos e atingir múltiplos órgãos e tecidos (Oliveira 2020). Para além disso,

animais mais jovens, velhos e debilitados tendem a sofrer mais efeitos nocivos (Wismer, T., 2012 apud 2014). Esse tipo de patologia pode afetar diversos tecidos de múltiplos sistemas, como o sistema nervoso que apresenta como as principais alterações, os tremores musculares, convulsões, hiper flexibilidade e ataxia (falta de coordenação motora). Segundo Fernandes (2014) os mesmos se manifestam por conta da inibição da acetilcolinesterase pelos organofosforados e o acúmulo de acetilcolina na fenda sináptica levando aos estímulos contínuos nos neurônios e acarretando também sinais clínicos que podem ser observados na parte gastrointestinal, respiratória e cardiológica. Dentro do sistema gastrointestinal, a acetilcolina atua no receptor muscarínico, e seu acúmulo pode causar contrações musculares excessivas e aumento do acúmulo de estase gástrica, sendo assim, o acúmulo de acetilcolina pode acarretar em vômitos, diarreia e salivação excessiva. A superestimação dos receptores muscarínicos pode também resultar em um quadro de broncoconstrição, estreitamento das vias respiratórias e dispneia (dificuldade respiratória) (Oliveira 2002) e em casos mais graves, pode apresentar acúmulo de líquido na região pulmonar podendo levar ao óbito.

A acetilcolina normalmente apresenta um papel de regulação no ritmo cardíaco. Segundo Hatch (1992) e Oliveira (2002) no sistema cardiovascular tem a mesma superestimação dos receptores muscarínicos e levando em uma bradicardia (ritmo cardíaco lento), podem causar vasodilatação periférica contribuindo para uma queda de pressão, arritmias podendo levar ao comprometimento do coração em bombear sangue de forma eficiente.

Com essas sintomatologias, o diagnóstico deve ser feito o mais breve possível para aumentar as chances de um prognóstico favorável. Podendo ser feita, tendo em consideração o histórico clínico compatível com o diagnóstico a exposição, medição de atividade de AChE, que em casos de intoxicação está diminuída, detecção química de inseticidas a concentração que correspondem a intoxicação (Fernandes 2014). A principal amostra de um animal vivo para a confirmação da intoxicação é o sangue e realiza uma comparação dos valores de atividade de AChE com valores de referência para cães e gatos (Perez. J, 2012 apud Fernandes 2014). Com isso deve realizar a coleta de uma amostra de sangue no início do tratamento e depois do mesmo para comprovar a intoxicação para organofosforados (Arnot, L., 2011).

Em casos mais graves e com suspeita de aspiração de vômito podem ser realizados exames de imagem com radiografia ou ultrassonografia para avaliar estado do pulmão ou gastrointestinais (Cabrini 2006). Pode ser realizada a urinálise para avaliar a função renal e verificar se há evidência de danos nos rins, mas o resultado pode ser negativo, pois os

organofosforados não permanecem por muito tempo no organismo (TILLEY & Jr. FRANCIS, 2003 apud Pena 2006).

3.3 - TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A intoxicação por organofosforados representa um desafio clínico significativo devido aos efeitos colinérgicos resultantes da inibição da enzima acetilcolinesterase, que leva a um acúmulo de acetilcolina causando manifestações clínicas graves. O tratamento eficaz e imediato é essencial para reverter os sintomas e minimizar os danos.

Inicialmente deve-se determinar a via de intoxicação, dérmica ou oral. Em caso de intoxicação por via dérmica é indicado “banhar o animal com água abundante e sabão. Orientar o proprietário sobre o risco de exposição durante o banho do animal. Em cães de pêlo longo, a tosa seria boa resolução para retirada da fonte de absorção futura” (NOGUEIRA, R. M. B; ANDRADE, S. F., 2017).

Em casos de intoxicação por via oral são indicadas uma série de tratamentos gerais a serem executados. “A prática de lavagem gástrica ou uso de eméticos na fase precoce (2h da exposição) é altamente recomendado" (MELO, M. M; OLIVEIRA, N. J. F; LAGO, L. A., 2002), além da suspensão de carvão ativado a 20% também ser eficiente. Animais que apresentam quadros de dispnéia necessitam de oxigenoterapia. É sugerido a administração de fluidoterapia com correção do desequilíbrio ácido-básico mediante gasometria e tratamento de apoio. Anticonvulsivantes podem ser utilizados com cautela, pois podem causar diminuição da frequência respiratória. "Podem ser usados benzodiazepínicos (Diazepam) ou barbitúricos (tiopental, pentobarbital), de acordo com a gravidade" (NOGUEIRA, R. M. B; ANDRADE, S. F., 2017).

O tratamento específico de intoxicações por OF integra a administração de bloqueador muscarínico (*atropina*) e reativador das colinesterases (*aldoxima ou pralidoxima*). Deve ser administrada "*atropina* na dose de 0,2 a 0,5 mg/kg - um quarto da dose IV e o restante por via intramuscular ou subcutânea, para reverter os efeitos muscarínicos por antagonismo competitivo" (SPINOSA, H. S; GÓRNIAK, S. L; NETO, J. P., 2020), contudo não é eficaz para reverter os efeitos nicotínicos. Nesse caso, "oximas, como a pralidoxima (contration), são potentes reativadores da atividade enzimática, considerados como antídotos da intoxicação por organofosforados, sendo muito eficazes se administradas até 24h após a exposição" (MELO,

M. M; OLIVEIRA, N. J. F; LAGO, L. A., 2002), pois causam a dissociação da ligação enzimática no local esterásico onde ocorre a ligação organofosforado-AChE, administrada na dose de 20 mg/kg, IV inicial e seguida pela infusão contínua de 8 mg/kg/h até a recuperação clínica ou 15 a 40 mg/kg, intramuscular (IM) ou subcutânea (SC) de 8/8h.

Em casos de convulsões, administração cautelosa de Diazepam, na dose de 0,5 a 1 mg/kg, IV. Em casos de neuropatia periférica tardia e síndrome intermediária, não há tratamento específico, apenas sintomático, podendo "tentar o tratamento com difenidramina (Dramin), 4mg/kg de 8/8h VO, até a recuperação do animal" (NOGUEIRA, R. M. B; ANDRADE, S. F., 2017), não sabendo-se exatamente por que esse fármaco melhora esse tipo de quadro.

Com base no tratamento, pode-se classificar o prognóstico como sendo de bom a reservado, dependendo do tipo de OF que o animal tenha entrado em contato. Diante disso, os tutores devem ser orientados pelo médico veterinário a não utilizarem produtos com esse composto em locais nos quais os animais têm constante contato, além de armazenarem as embalagens em locais que animais e crianças não tenham acesso.

4. DISCUSSÃO

As repercussões clínicas e terapêuticas da intoxicação por organofosforados em caninos se tornam um tópico relevante e necessário a ser discutido quando se tratando de casuísticas clínicas não diagnosticadas por falta de informação (Melo 2002).

Os organofosforados estão cada vez mais presentes no dia a dia dos animais, seja como antiparasitários ou na rotina de animais, principalmente de regiões rurais, onde temos o uso cada vez mais indiscriminado desse químico em agrotóxicos (Oliveira 2002).

Buscando sintetizar em um artigo as informações e doses mais recentes para o tratamento desse tipo de intoxicação, corroboramos com Spinoza, um dos autores do livro Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária, a respeito da dose ideal de Atropina para ser utilizada como inibidor da ação da acetilcolina no sistema parassimpático, inclusive, também concordamos com a administração de metade da dose por via IM ou SC como meio de antagonizar diretamente nos receptores muscarínicos (Nogueira 2017).

É descrito também que tanto a gravidade dos sintomas, quanto o prognóstico esperado, depende da quantidade de produtos com o qual o animal entrou em contato durante a contaminação, seja ela oral ou dérmica. Vale ressaltar que em casos de contaminação pela

derme, banhar o animal deve ser sempre o primeiro passo do tutor antes mesmo de procurar o atendimento, uma vez que, diminuir o contato com a substância é a melhor chance de um prognóstico positivo durante o tratamento (Spinoza 2020).

Nesse estudo, evidenciamos também a complexidade de diagnóstico uma vez que seus sintomas são pouco específicos e a substância tem uma vida útil muito curta no organismo para ser detectada, dependendo de uma anamnese eficiente e um tutor colaborativo para que a suspeita dessa intoxicação seja rapidamente levantada (Andrade 2017).

Devido à falta de dados, foi inviabilizado o levantamento de quantitativos referentes aos números de animais intoxicados, e a relação de quantos foram facilmente diagnosticados. Também não foram encontrados dados com relação ao acompanhamento a longo prazo e a expectativa de vida de animais sobreviventes à essa intoxicação. Futuras pesquisas podem abordar essa lacuna para avaliar o impacto a longo prazo da intoxicação por organofosforados em cães (Lago 2002).

Para finalizar, recomendamos regulamentações mais rigorosas e o uso responsável de pesticidas contendo organofosforados. Isso pode incluir restrições ao uso de certos produtos ou a promoção de alternativas menos tóxicas. Nossas descobertas destacam a necessidade de educar os proprietários de animais de estimação sobre os perigos potenciais de pesticidas contendo organofosforados. A prevenção desempenha um papel fundamental na redução dos casos de intoxicação (Cabrini 2006).

5. CONCLUSÃO

Neste estudo, investigamos a intoxicação por organofosforados em cães, examinando seu mecanismo de ação, os sintomas, o tratamento e as medidas de prevenção. Nossas descobertas revelam que os organofosforados representam uma ameaça significativa à saúde dos cães, com sintomas que variam de leves a graves, dependendo do tempo de exposição, incluindo salivação excessiva, vômitos, fraqueza, convulsões e, em casos extremos, óbito.

Apesar das contribuições deste estudo, reconhecemos suas limitações, incluindo a falta de dados em larga escala e a dependência de relatos de casos. Portanto, recomendamos futuras pesquisas que abordem essas limitações e expandam nosso conhecimento sobre a intoxicação por organofosforados em cães.

Em resumo, este estudo destaca a importância da conscientização, prevenção e tratamento eficaz da intoxicação por organofosforados em cães.

6. REFERÊNCIAS

1. ABREU B. A; SILVA D. A. **Drogas relacionadas a casos de intoxicações em cães**. Universidade Iguaçu – UNIG – Campus V – Itaperuna, Rio de Janeiro, Brasil. ACTA Biomedicina Brasiliensia, v. 5, n° 2, dezembro de 2014.
2. BETANCOURT, S. D. P; MANZANDO, E. P. **Manual Clínico De Medicina Veterinária**. México: Universidade Autônoma Metropolitana, 2021. 91-107 p. v. 2. ISBN 978-607-28-2260-3.
3. BRANCO, S. **Patologia e toxicologia veterinária forense de mãos dadas**. 2. ed. Portugal: Livro de Resumo das III Jornadas Ibericas de Toxicologia., 2021. 45-48 p. v. 3. ISBN 978-989-6544-772-1.
4. CABRINI, T. M; NAHUN, A. G; CERINO, A. C; BISSOLI, E. D' A. G; COSTA, J. L. O; PENA, S. B. **Intoxicação por organofosforado em cães**: relato de caso. 3. ed. Garça: Publicação Científica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2006. 4-5 p. v. 7. ISBN 1679-7353.
5. CALDAS, Luiz Querino De Araujo. **Guia de intoxicações agudas**: **Por organofosforado (Malation)**. Campinas - SP: CoVisa - Coordenadoria de vigilância em saúde de Campinas, 2010. 1-5 p.
6. CAVALIERE, Maria J.; CALORE, Edinilson E.; PEREZ, Nilda M.; PUGA, Flavio Rodrigues. **Miotoxicidade Por Organofosforado**: Organophosphate myotoxicity. 3. ed. São Paulo - SP: Revista Saúde Pública, 1996. 267-72 p. v. 3. ISBN 95/2290-6.
7. CHAN, Daniel. **Veterinary Emergency And Critical Care**. 2. ed. Europa: Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care, 2002. 73-143 p. v. 12.
8. CONCEIÇÃO, J. L. D. S; ORTIZ, M. A. L. **Intoxicação domiciliar de Cães e Gatos**: Home Poisoning Of Dogs And Cats. 2. ed. Maringá- Paraná: Revista Uningá, 2015. 59-62 p. v. 24. ISBN 2178-2571.
9. FERNANDES, D. R. **Intoxicação em animais de companhia por inseticida e rodenticidas**: Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação.. Covilhã: Universidade da Beira do Interior - Ciências da Saúde, 2014. 76 p.
10. GUPTA, Ramesh C. **Veterinary Toxicology**: Basic And Clinic Principles. 3. ed. Chennai, Índia: Elsevier, 2018. 1161-1205 p. v. 2. ISBN 978-0-12-811410-0.
11. KAY, Jack F; MECNEIL, James D.; WANG, Jian. **The Use of Pyrethroids, Carbamates, Organophosphates and Other Pesticides**: in Veterinary Medicine. Canada: Wiley, 2016. 383-426 p. v. 2. ISBN BN 978111932.
12. MEDEIROS, R. J; MONTEIRO, F. O; SILVA, G. C; JUNIOR, A. N. **Casos de intoxicação Exógenas em Cães e Gatos na Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense durante o período de 2002 a 2008**: Poisoning dogs and cats attended in the Veterinarian College of Federal Fluminense University during

the period of 2002 to 2008. 7. ed. Santa Maria: Ciência Rural, 2009. 2105-2110 p. v. 39. ISBN 0103-8478.

13. MELO, M. M; OLIVEIRA, N. J. F; LAGO, L. A. Intoxicações causadas por pesticidas em cães e gatos, Parte I: Organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides. **Ver. Educ. contin. CRMV-SP/Continuous Education Journal CRMV-SP,** São Paulo, volume 5, fascículo 2, p 188 – 195, 2002.
14. MUHAMMAD, G; RASHID, I; FIRYAL, S. **PRACTICAL ASPECTS OF TREATMENT OF ORGANOPHOSPHATE AND CARBAMATE INSECTICIDE POISONING IN ANIMALS** / Mat. Sc. Pharm 1(1) (2017) 10-11.
15. NOGUEIRA, R. M. B; ANDRADE, S. F. **Manual de toxicologia veterinária**. 2. ed. São Paulo SP: ROCA, 2017. 324 p. v. 2. ISBN 978-85-7241-905-5.
16. PAIVA, E. S; NÉRI, J. B; MACEDO, M. F; LIMA, A. L. B; ALVES, N. D; BLANCO, B. S. **Atividade Colinesterase Sérica em cães**: Do Rio Grande do Sul. 2. ed. Mossoró - RN: Caatinga, 2004. 105-108 p. v. 17.
17. POPE, C. N; LIU, J. **An Introduction To Interdisciplinary Toxicology**: **From Molecules To Man**. Chennai, Índia: Elsevier, 2020. 7-317 p. v. 2. ISBN 978-0-12-813602-7.
18. S.R.B, SOLLY M.SC (1971). **Veterinary aspects of insecticides: Organophosphates.** 10. ed. Nova Zelândia: Nova Zelândia Veterinary Journal,19-10, 2011. 233-240 p. v. 19.
19. SPINOSA, H. S; GÓRNIAK, S. L; NETO, J. P. **Toxicologia aplicada à Medicina Veterinária**. 2. ed. Barueri SP: Manoele, 2020. 512 p. v. 2. ISBN 9788520458976.
20. TREMORI, Tália Missen. **Cães e Gatos**: Expressão das lesões em intoxicações criminais. Botucatu - SP: Universidade Estadual Paulista, 2015. 15-71 p. v. 1.
21. ZUBAIDY, M. H. I. Al; MOUSA, Y. J; HASAN, M. M.; MOHAMMAD, F. K.. **Cute Toxicity Of Veterinary and: Agricultural formulations of organophosphates Dichlorvos And Diazinon In Chicks**. University of Mosul, Mosul, Iraq: Al- Zubaidy MHI, 2011. 7-317 p. ISBN 1254-62-2011-2139.