

Variabilidade clínica na determinação da dose tóxica oral em intoxicação experimental por fluoroacetato de sódio em gatos

Rita de Cássia COLLICCHIO-ZUANAZE¹
Michiko SAKATE¹
Adalberto José CROCCI²

1 - Departamento de Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP
2 - Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Botucatu - SP

Correspondência para:

RITA DE CÁSSIA COLLICCHIO ZUANAZE
Departamento de Clínica Veterinária
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade Estadual Paulista
Distrito de Rubião Jr., s/n
Caixa Postal. 560
18618-000 - Botucatu - SP
ritacollizuanaze@yahoo.com.br

Recebido para publicação: 25/03/2004
Aprovado para publicação: 01/06/2005

Resumo

O fluoroacetato de sódio (FAS) ou composto 1080 é um potente rodenticida utilizado no controle de roedores e predadores mamíferos. Sua utilização está proibida por lei em diversos países devido à sua alta toxicidade, mas no Brasil há evidências do uso ilegal e sem critérios causando intoxicações, principalmente em crianças e animais domésticos. O FAS age por meio do seu metabólito tóxico, o fluorocitrato, no bloqueio do ciclo de Krebs com conseqüente diminuição da produção de energia do organismo, provocando principalmente manifestações clínicas neurológicas e cardíacas. No presente estudo compararam quatro doses orais tóxicas do fluoroacetato de sódio, descritas em gatos, na literatura, observando-se o aparecimento dos sinais clínicos predominantes da intoxicação, as diferenças entre as doses quanto a variabilidade clínica em relação ao período de latência para o aparecimento dos sinais clínicos e sua respectiva intensidade. A dose oral tóxica que melhor caracterizou o quadro clínico da intoxicação por FAS em gatos, sem causar a letalidade aguda, foi de 0,45mg/kg. As diferenças entre as manifestações clínicas foram dose-dependentes e em ordem crescente de intensidade, caracterizando-se como sinais leves (dose 1: 0,3mg/kg), leves a moderados (dose 2: 0,4mg/kg), moderados a graves (dose 3: 0,45mg/kg) e graves (dose 4: 0,5mg/kg). Houve também variabilidade clínica individual entre animais intoxicados com a mesma dosagem do tóxico.

Palavras-chave:

Fluoroacetato de sódio.
Rodenticida.
Intoxicação.
Variabilidade clínica.
Doses orais tóxicas.

Introdução

O fluoroacetato de sódio (FAS) (composto 1080) ou ácido fluoroacético, foi um composto amplamente utilizado no controle de roedores e predadores mamíferos¹. Seu uso está proibido por lei em diversos países devido à sua alta toxicidade com conseqüente intoxicação acidental, mas no Brasil há evidências do uso ilegal e sem critérios, causando intoxicações, principalmente em animais domésticos e em crianças.

O FAS é um potente rodenticida que age bloqueando o ciclo de Krebs por meio da ação do seu metabólito tóxico, o

fluorocitrato, na denominada “síntese letal”. Este composto bloqueia competitivamente a aconitase, impedindo a conversão do citrato em isocitrato, tendo como conseqüência o acúmulo de citrato no organismo, principalmente nos tecidos cardíaco e neurológico. Como conseqüência, há diminuição da produção de ATP do organismo em até 50%. Ocorre diminuição do metabolismo de todos os substratos provenientes da oxidação de carboidratos, proteínas e lipídios no ciclo de Krebs com conseqüente acúmulo de ceto-substâncias no sangue. O citrato, por sua vez, acumulado no organismo, exerce principalmente um efeito quelante sobre o cálcio sérico levando à

hipocalcemia, além dos efeitos cardiotoxícos e neurotóxicos do fluoroacetato².

As alterações clínicas relacionadas à intoxicação pelo FAS são muito variáveis devido à grande sensibilidade individual e às diferenças entre as espécies acometidas³. A cardiotoxicidade é expressa em forma de arritmias de graus variados até fibrilação e parada ventricular, e a neurotoxicidade apresenta-se como ataxia, excitação e convulsões^{4,5}. A sensibilidade celular ao FAS é bastante variável, e é atribuída a diferenças morfológicas e ao grau de permeabilidade da membrana celular ao tóxico⁶. Esta variabilidade fisiológica pode ser um dos fatores responsáveis pelos diferentes graus de sensibilidade entre as espécies animais na intoxicação pelo FAS.

Os gatos fazem parte de uma grande porcentagem de animais acometidos pela intoxicação pelo fluoroacetato de sódio. Os dados de literatura são escassos em relação à intoxicação por FAS nesta espécie, principalmente abordando o diagnóstico e a terapêutica mais eficazes. Na medicina humana, são registrados principalmente casos de intoxicação por fluoroacetato de sódio de forma acidental em crianças e nos adultos como tentativas suicidas, apresentando, em sua maioria, quadros clínicos irreversíveis evoluindo a óbito.

Os efeitos clínicos da intoxicação são divididos entre sinais cardiovasculares e neurológicos que variam de acordo com a espécie animal, e a sua intensidade é dose-dependente havendo variações individuais. Arritmias ventriculares e depressão do miocárdio ocorrem predominantemente em cavalos, cabras, coelhos e macacos. Nos cães, as alterações em SNC são predominantes. Os gatos, porcos, ratos e hamsters podem apresentar as formas cardíaca e nervosa, havendo predominância dos efeitos cardíacos nos gatos⁵. Porém, em outro estudo⁷, verificaram que as manifestações neurológicas foram mais predominantes nesta espécie. Diferenças em relação ao tempo de início da sintomatologia, à seqüência desta e à duração dos sinais clínicos

são encontradas em indivíduos de espécies diferentes ou dentro de uma mesma espécie em estudo com marsupiais³.

Durante estudo retrospectivo de 38 casos clínicos humanos intoxicados pelo fluoroacetato de sódio verificaram 18% de mortalidade, sendo náuseas e vômitos os sintomas mais comuns, além de dor abdominal, alterações respiratórias, agitação e convulsões tenham sido também sinais clínicos importantes. Em 72% dos casos estudados, observaram achados eletrocardiográficos não específicos tais como, taquicardia sinusal, desnivelamento em segmento ST e alterações em amplitude e polaridade na onda T. Os achados mais significativos relacionados a distúrbios nos eletrólitos foram hipocalcemia e hipocalemia. O período crítico de 48 horas após a intoxicação deve ser considerado e a ocorrência de hipotensão, taquicardia ventricular, fibrilação atrial, aumento da creatinina sérica e diminuição do pH sanguíneo sugere um mau prognóstico⁸.

O período de latência para o aparecimento dos sinais clínicos na intoxicação aguda pelo FAS, é, em média, a partir de 30 minutos a duas horas, observando-se uma evolução clínica dose-dependente e sensibilidade individual. As intoxicações sub-agudas e crônicas podem ocorrer principalmente em ruminantes, sendo mais comuns em ovelhas, que apresentam certa tolerância ao fluoroacetato encontrado em algumas espécies de plantas tóxicas⁹.

As doses orais tóxicas do FAS descritas nas diferentes espécies variam entre: 0,2-7mg/kg em roedores, 0,5-2 mg/kg em humanos, 0,3-0,7 mg/kg em caprinos, 0,5-1,75 mg/kg em eqüinos, 0,3-0,4 mg/kg em suínos, 0,15-0,62 mg/kg em bovinos, 0,25-0,5 mg/kg em ovinos, 10-30 mg/kg em aves, 0,096-0,2 mg/kg em caninos e 0,3- 0,5 mg/kg nos felinos⁵.

A sensibilidade individual dos animais ao FAS é relatada em um estudo³ que refere que mamíferos jovens e mamíferos aquáticos fêmeas em cio são mais sensíveis quando comparados a outros animais da mesma

espécie. Os dois grupos de mamíferos estudados apresentaram sinais clínicos semelhantes, mas houve variações intra e interespecíficas em relação ao período de latência, frequência e duração dos sinais clínicos. Concluiu-se também, que as aves são mais resistentes do que outras espécies animais.

Segundo EASTLAND e Beasom¹⁰, em estudo sobre a sensibilidade de guaxinins (*Procyon lotor*) ao FAS em diferentes temperaturas ambientes, há maior sensibilidade ao tóxico em temperaturas elevadas (23 a 37°C) do que em temperaturas inferiores (13 a 23°C). Por outro lado, estes autores sugeriram também, que gambás (*Dipelphis virginiana*), são mais sensíveis ao composto 1080 em baixas temperaturas e que a diminuição da temperatura ambiente, altera o metabolismo individual e a sensibilidade ao FAS. De acordo com o estudo, existem também variações entre as espécies de acordo com a sua fisiologia e pelagem.

O presente estudo teve como objetivo a determinação de doses tóxicas orais de acordo com o aparecimento dos sinais clínicos predominantes da intoxicação pelo fluoroacetato de sódio em gatos, caracterizando as diferenças quanto a variabilidade clínica em relação ao período de latência para o aparecimento dos sinais clínicos e sua respectiva intensidade, entre as doses estudadas.

Materiais e Métodos

Doses orais tóxicas e animais

A determinação das doses de referência para utilização neste estudo baseou-se inicialmente nos valores encontrados na literatura como doses orais tóxicas para a espécie felina, que variam entre 0,3 a 0,5mg/kg⁵.

Para tanto, foram utilizados 45 gatos, SRD, machos e fêmeas não-prenhes, adultos, clinicamente saudáveis, pesando entre 3 a 5 kg. Os animais foram mantidos em jaulas galvanizadas com alimentação e água “ad

libitum”, e previamente ao experimento, jejum alimentar de 8 horas. O fluoroacetato de sódio (FAS)^a em pó puro foi pesado em balança analítica^b e manipulado em cápsulas de gelatina, contendo a quantidade do tóxico em miligramas (mg) previamente estabelecida de acordo com o grupo e peso do animal.

As doses utilizadas durante o estudo foram de 0,30 mg/kg (dose 1), 0,40 mg/kg (dose 2), 0,45mg/kg (dose 3) e 0,50 mg/kg (dose 4) e os animais foram divididos em quatro grupos respectivamente. Em todos os grupos, foram avaliados o período de latência para aparecimento das manifestações clínicas, sua caracterização e intensidade e a recuperação dos animais por um período de até 30 horas após a intoxicação.

Delineamento experimental

Inicialmente foram intoxicados 3 animais utilizando-se a dose 1. Como não foram observados sinais clínicos significativos da intoxicação pelo FAS, esta dose não foi mais utilizada. Posteriormente, um animal foi intoxicado com FAS na dose 4, havendo grave manifestação clínica da intoxicação levando este animal a óbito rapidamente, não sendo também utilizada esta dose em outros animais. Portanto, os animais intoxicados com as doses limites (doses 1 e 4), descritas na literatura⁵ não foram analisados estatisticamente com relação a frequência do aparecimento dos sinais clínicos. Estes grupos foram analisados separadamente de forma descritiva.

Posteriormente, iniciou-se a utilização da dose 2, onde foram intoxicados 9 animais, observando-se manifestações clínicas características da intoxicação em gatos, como midríase bilateral irresponsiva, hipotermia, intensa agitação e hiperexcitabilidade e convulsão em apenas 3 animais. Os demais animais não apresentaram quadro clínico característico da intoxicação. Finalmente, a dose 3 foi utilizada, sendo esta escolhida para caracterizar a sintomatologia da intoxicação, pois observou-se convulsão em pelo menos 50% dos animais intoxicados e todos os animais deste grupo apresentaram sinais

clínicos importantes, sendo intoxicados 32 animais com esta dose. Os animais que apresentaram convulsão foram tratados com pentobarbital^c, gluconato de cálcio a 10%^d e succinato de sódio^e, segundo protocolo sugerido por Collicchio⁷ e Omara e Sisodia¹¹.

As manifestações clínicas da intoxicação pelo FAS, no presente estudo, foram distribuídas em sinais gastrointestinais, respiratórios, comportamentais, neurológicos e a ocorrência de óbito nos animais mais susceptíveis. Quanto à intensidade, as manifestações clínicas foram caracterizadas como leves, moderadas ou graves

Análise estatística

A frequência média de ocorrência das manifestações clínicas nos animais intoxicados com as doses 2 e 3 foi comparada utilizando-se o teste exato de Fischer ao nível de 5% de significância e a intensidade destas manifestações, bem como o período mediano para a ocorrência de episódio convulsivo, foram comparados por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney¹². Os animais intoxicados com as doses 1 e 4 foram analisados de forma descritiva e são apresentados isoladamente.

O período de latência mediano para o aparecimento das primeiras manifestações clínicas durante a intoxicação foi comparado entre as doses 1, 2 e 3 por meio do teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis¹².

Resultados e Discussão

Os animais intoxicados com a dose 1 (0,30 mg/kg) apresentaram manifestações clínicas leves durante o período de intoxicação experimental, onde se observaram as ocorrências de vômito em dois animais, miados discretos, midríase responsiva à luz, hipotermia, discreta hiperexcitabilidade a estímulos externos, permanecendo calmos e tranquilos durante todo o experimento. Caracterizou-se como uma intoxicação leve, com sobrevivência de todos os animais e sem a ocorrência de

quadro clínico característico da intoxicação por fluoroacetato de sódio em gatos como descrito em literatura^{7,13}.

O animal intoxicado com a dose 4 (0,50 mg/kg) apresentou quadro clínico de evolução aguda, sendo que a ocorrência de vômito caracterizou-se como a primeira manifestação clínica da intoxicação experimental em gatos⁷. O período de latência para o aparecimento dos primeiros sinais da intoxicação foi de duas horas e 30 minutos, onde posteriormente, o animal apresentou fezes pastosas, taquipnéia e dispnéia intensas, midríase bilateral irresponsiva à luz, hiperexcitabilidade a estímulos externos, dor abdominal, hipotermia, convulsão e óbito três horas após a intoxicação, caracterizando uma intoxicação grave.

O período de latência para o aparecimento das manifestações clínicas foi maior ($P < 0,05$) entre os animais intoxicados com as doses 1 (0,30 mg/kg) e 2 (0,40 mg/kg) quando comparados aos animais da dose 3 (0,45mg/kg), verificando-se que nesta dose, o tempo para o surgimento do quadro clínico da intoxicação é menor, bem como para sua evolução e ocorrência de episódio convulsivo (Tabela. 1). A variabilidade na intensidade dos sinais clínicos e no período de latência para a ocorrência do episódio convulsivo descritos em literatura^{5,7}, provavelmente deve-se a grande variação na sensibilidade individual dos animais ao fluoroacetato de sódio, evidenciando-se variações de acordo com a espécie animal, individualidade e variação dose-dependente⁵.

Os animais intoxicados, com as doses 2 (0,40 mg/kg) e 3 (0,45mg/kg), foram também comparados quanto à frequência e intensidade das manifestações clínicas após a intoxicação. Observaram-se as seguintes manifestações clínicas durante a intoxicação: vômito, defecação com ou sem fezes pastosas, presença de incômodo ou dor abdominal, taquipnéia, dispnéia, miados ou vocalização, agitação, hiperexcitabilidade ou se o animal permaneceu calmo, presença de midríase bilateral responsiva ou não à luz,

prostração ou sonolência, ocorrência de hipotermia, convulsão e óbito. Outras manifestações clínicas também foram observadas em alguns animais, mas não avaliadas estatisticamente, como a ocorrência de hematuria em dois animais intoxicados com a dose 3, fotofobia em um animal na dose 2, e nistagmo neste mesmo animal intoxicado com a dose 2 e em quatro animais na dose 3. As manifestações clínicas da intoxicação pelo FAS, no presente estudo, foram distribuídas em sinais gastrointestinais, respiratórios, comportamentais, neurológicos e óbito.

Comparando-se os animais intoxicados com as doses 2 e 3 com relação à análise dos sinais gastrointestinais, não houve diferenças ($P > 0,05$) entre os grupos (Figura. 1). O vômito foi a primeira manifestação clínica apresentada por todos os animais (100%) e a defecação também foi comum entre os animais intoxicados, sendo freqüente em 100% destes na dose 2 e em 85% na dose 3. No entanto, a freqüência da defecação com fezes pastosas foi mais evidente entre os animais intoxicados com a dose 3 em relação aos da dose 2, devendo-se considerar provavelmente uma intensidade dose-dependente da ação tóxica do FAS ao epitélio gastrointestinal.

Os sinais neurológicos, observando-se a agitação e a hiperexcitabilidade a estímulos externos, foram mais freqüentes ($P < 0,05$) nos animais intoxicados com a dose 3 (88%) quando comparadas os animais da dose 2 (50%). A hipotermia também foi mais freqüente ($P < 0,05$) nos animais do grupo 3 (72%) contra 22% de incidência entre os animais do grupo 2 (Figura. 2). A ocorrência destas manifestações clínicas também podem ser consideradas dose-dependentes e caracterizam uma maior ação neurotóxica do FAS e no sistema de termorregulação em gatos. A neurotoxicidade pode estar relacionada a uma desinibição no córtex motor sob ação do fluoroacetato, que leva conseqüentemente, ao aumento da concentração de amônia no SNC, havendo também inativação da saída de íons cloro nos neurônios motores e supressão da

geração do potencial de ação por inibição cortical pós-sináptica⁴. No entanto, a intoxicação pelo fluoroacetato caracteriza-se pelo bloqueio do ciclo de Krebs e as convulsões podem ocorrer inicialmente por um distúrbio metabólico conseqüente à diminuição do suprimento energético no SNC e também por distúrbios de potássio, glutamina e dos mecanismos mediados pelo GABA com conseqüente alteração da atividade neurológica das células da glia, provocando os sinais clínicos de hiperexcitabilidade e convulsões¹⁶. Em gatos, a manutenção da temperatura corpórea em situações metabólicas desfavoráveis como na intoxicação pelo FAS, onde há um desequilíbrio na termorregulação secundário ao bloqueio do suprimento energético, é inibida, havendo uma maior predisposição ao quadro de hipotermia, verificado com freqüência nestes animais, sendo que a produção e a condutividade de calor corpóreo é bastante influenciada pelo suprimento energético proveniente das reservas glicolíticas^{5,7}.

Entre os distúrbios comportamentais e neurológicos (Figura. 2), observaram-se também a ocorrência de miados ou vocalização (33% na dose 2 e 47% na dose 3), posterior prostração ou sonolência (33% na dose 2 e 47% na dose 3), midríase bilateral (44% na dose 2 e 68% na dose 3) e convulsão (38% na dose 2 e 60% na dose 3). Taquipnéia foi observada em 55% dos animais intoxicados com a dose 2 e em 62% na dose 3 (Figura. 1). Estas manifestações clínicas não diferiram ($P > 0,05$) na comparação entre si, porém os valores percentuais indicaram que estão mais presentes em doses mais elevadas, apresentando também um caráter dose-dependente.

A freqüência das demais manifestações clínicas observadas não apresentou diferenças significativas ($P > 0,05$), provavelmente pela alta variabilidade clínica encontrada durante a intoxicação. No entanto, comparando-se os grupos quanto à ocorrência de óbito, é de grande

importância referir que, entre os animais intoxicados com a dose 3 (0,45 mg/kg), 9 animais vieram à óbito (32%), o que não foi observado entre os animais intoxicados com a dose 2 (0,40 mg/kg). Dor abdominal à palpação foi observada em 6 animais intoxicados com a dose 3 (19%) e não ocorreu naqueles com a dose 2.

As diferenças biológicas entre frequência e intensidade da maioria das manifestações clínicas observadas, devem ser consideradas como um achado clinicamente relevante e mais evidente entre os animais intoxicados com a dose 3 (0,45 mg/kg). Pode-se considerar que esta dose proporciona uma intoxicação moderada à grave, e a dose 2 (0,40 mg/kg), uma intoxicação leve à moderada (Figura. 1 e 2).

Neste estudo pôde-se observar variabilidade na frequência do aparecimento das manifestações clínicas e na intensidade destas entre os animais submetidos a diferentes doses ou à mesma dose do fluoroacetato de sódio (Figura. 2). As diferenças clínicas na intoxicação pelo FAS

já é relatada na literatura em diferentes espécies animais, referindo as variações existentes entre as espécies, entre indivíduos de uma mesma espécie e também efeitos dose-dependentes^{3, 10, 14}. O vômito foi a manifestação clínica observada em 100% dos animais em todos os grupos, sendo que nas doses 2 e 3, verificou-se uma variabilidade na intensidade e frequência dos episódios também entre os animais pertencentes ao mesmo grupo. Vômitos também são relatados em porcos selvagens diminuindo a absorção do agente tóxico por via oral, com consequentes quadros de intoxicações mais brandas pela absorção de sub-dosagens do produto¹⁵. Mcilroy³ também descreveu diferenças relacionadas ao tempo de latência, seqüência e duração das manifestações clínicas em estudo com marsupiais.

Conclusões

A dose tóxica oral que melhor caracterizou o quadro clínico da intoxicação por FAS, sem causar a letalidade aguda, foi

Tabela 1. Valores medianos (percentis: P₂₅; P₇₅) do período de latência e ocorrência de convulsão (horas), número total de animais (n) e o número de animais que apresentaram convulsão, segundo doses testadas de fluoroacetato de sódio. Botucatu, SP - 2002.

	Período de Latência	Convulsão	n	Animais com convulsão
Dose 1 (0,3mg/kg)	6,0 ^a (5,3; 6,0)	-	3	0
Dose 2 (0,4mg/kg)	5,3 ^a (4,2; 6,0)	11,6 ^a (9,5; 12,3)	9	3
Dose 3 (0,45mg/kg)	3,0 ^b (2,9; 4,0)	11,0 ^a (8,0; 11,8)	32	17

Em cada coluna, medianas seguidas de mesma letra indicam diferenças não significativas (P > 0,05)

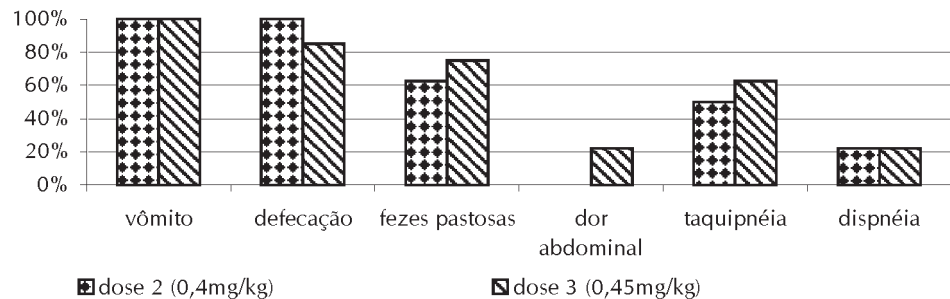


Figura 1 - Frequência de aparecimento das manifestações clínicas gastrointestinais e respiratórias dos gatos intoxicados com fluoroacetato de sódio. Teste exato de Fischer P > 0,05

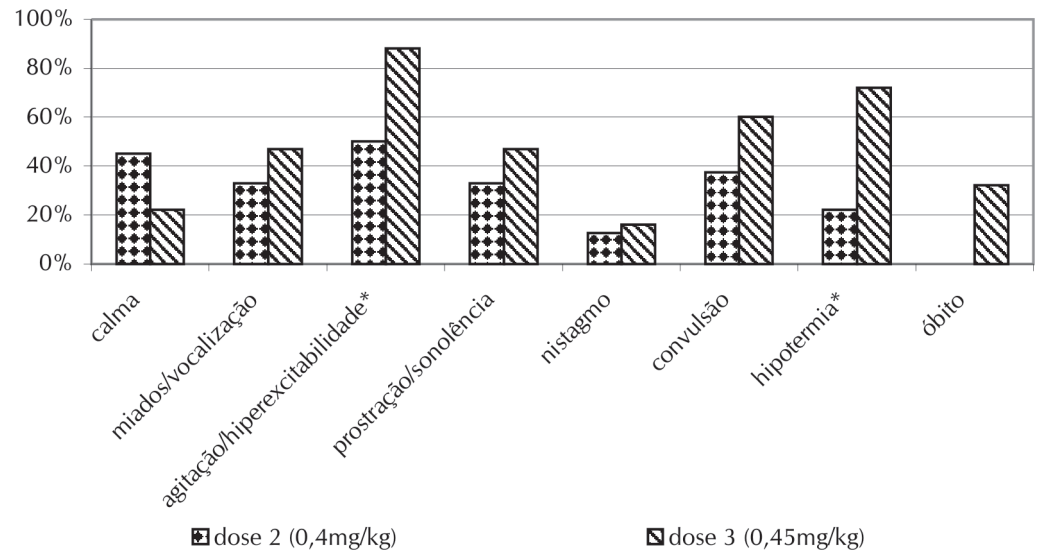


Figura 2 - Frequência de aparecimento das manifestações clínicas comportamentais e neurológicas dos gatos intoxicados com fluoroacetato de sódio (*): representa as diferenças estatisticamente significativas (teste exato de Fischer, $P < 0,05$)

de 0,45 mg/kg (dose 3). As manifestações clínicas da intoxicação pelo FAS em gatos podem ser caracterizadas como sinais gastrointestinais, respiratórios, comportamentais e neurológicos, apresentando importante variabilidade clínica individual e entre as diferentes doses utilizadas no presente estudo. As doses orais tóxicas do

FAS para gatos descritas em literatura foram testadas, produzindo manifestações clínicas dose-dependentes e em ordem crescente de intensidade, assim puderam ser caracterizados como sinais leves (dose 1: 0,30 mg/kg), leves a moderados (dose 2: 0,40 mg/kg), moderados a graves (dose 3: 0,45mg/kg) e graves (dose 4: 0,50 mg/kg).

Clinical variability in the determination of oral toxic dosis in the experimental intoxication with sodium fluoroacetate in cats

Abstract

The sodium monofluoroacetate (FAC) or compound 1080 is a potent rodenticide used for a rodents and vertebrate pest control. It was prohibited in many countries because of its high toxicity, but in Brazil exist evidences of ilegal use causing the intoxication in children and domestic animals. The fluoroacetate metabolite, fluorocitric acid, blocks body energy production by inhibit the Krebs cycle, resulting in neurological and cardiacs signs. In the present study, four group of oral toxic dosis of the FAC were compared in cats. The best oral toxic dose for clinical signs presentation, without cause acute lethality, was 0,45mg/kg. The clinical variability was dosis dependent and its intensity, in crescent order, was: light signs (dose 1: 0,3mg/kg), light to moderate (dose 2: 0,4mg/kg), moderate to severe (dose 3: 0,45mg/kg) and severe (dose 4: 0,5mg/kg). There was individual clinical variability between animals that received the same oral toxic dose.

Key-words:

Sodium monofluoroacetate.
Rodenticide.
Intoxication.
Clinical variability.
Oral toxic dosis

Referências

- 1 CALVER, M. C.; & KING, D. R. Fluoroacetate lesions in wildlife management, bio-ethics and co-evolution. **J. Biol. Educ.**, v. 20, p. 257-262, 1986.
- 2 GAL, E. M.; PETERS, R. A.; WAKELIN, R. A. Some effects of synthetic fluoro-compounds on the metabolism of acetate and citrate. **Biochem. J.**, v. 64, p. 161-168, 1956.
- 3 MCILROY, J. C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison. I. Intraspecific variation and factors affecting acute toxicity. II. Marsupial and eutherian carnivores. **Aus. Wildl. Res.**, v. 8, n. 2, p. 369-383, 1981.
- 4 RAABE, W. A. Ammonia and disinhibition in cat motor cortex by ammonium acetate, monofluoroacetate and insulin-induced hypoglycemia. **Brain Res.**, v. 210, p. 311-322, 1981.
- 5 HUMPHREYS, D. J. **Veterinary toxicology**. 3. ed. London: Bailliere Tindall, 1988. p. 179-81.
- 6 BUFFA, P.; PASQUALI-RONCHETTI, I. Biochemical lesions of respiratory enzymes and configurational Changes of Mitochondria in vivo. **Cell and Tissue Res.**, v. 183, p. 1-23, 1977.
- 7 COLLICCHIO, R. C. **Intoxicação por fluoroacetato de sódio**: avaliações clínica, hemogasométrica, eletrocardiográfica e da eficácia do gluconato de cálcio e succinato de sódio como protocolo terapêutico. 133f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2002.
- 8 CHI, C-H.; CHEN, K-W.; CHAN, S-H.; WU, M-H.; HUANG, J-J. Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. **Clinical Toxicol.**, v. 34, n. 6, p. 707-712, 1996.
- 9 OLIVER, A. J.; KING, D. R.; MEAD, R. J. Fluoroacetate tolerance, a genetic marker in some Australian mammals. **Aust. J. Zool.**, v. 27, p. 362-372, 1979.
- 10 EASTLAND, W. G.; BEASOM, S. L. Effects of ambient temperature on the 1080-LD₅₀ of racoons. **Wildl. Soc. Bull.**, v. 14, p. 234-235, 1986.
- 11 OMARA, F., SISODIA, C.S., Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice. **Vet. Human Toxicol.**, v. 32, p. 427-9, 1990.
- 12 ZAR, J.H. **Bioestatistical Analysis**. New Jersey: Prentice-Hall. 718p. 1996.
- 13 GAMMIE, J. Sodium fluoroacetate poisoning in a cat. **Can. Vet. J.**, v. 21, p. 64, 1980.
- 14 HUANG, T.Y., PANG, X.Q., CH'ANG, H.L. Prophylactic effect of reserpine in cardiac failure caused by monofluoroacetic acid derivatives. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, v. 47, p. 78-80, 1980.
- 15 O'BRIEN, P.H., KLEBA, R.E., BECK, J., BAKER, P.J., Vomiting by feral pigs after 1080 intoxication: nontarget hazard and influence of anti-emetics. **Wildl. Soc. Bull.**, v. 14, p. 425-432, 1986.
- 16 SWANSON, R., GRAHAM, S.H. Fluorocitrate and fluoroacetate effects on astrocyte metabolism *in vitro*. **Brain Res.**, v.664, p.94-100, 1994.