

ESTUDO DOS EFEITOS DO CLORANFENICOL SOBRE A CICATRIZAÇÃO INTESTINAL EM EQUINOS

EFFECTS OF CLORAMPHENICOL ON INTESTINAL HEALING IN HORSES

Beatriz Berlinck d'Utra Vaz*
José Luis Laus**

José Antonio Marques**
Flávio Ruas de Moraes***

RESUMO

Foram utilizados 12 eqüinos, machos e fêmeas, sem raça definida, com idades variando entre 24 e 60 meses, divididos em dois grupos experimentais (GI e GII). Com o objetivo de avaliar-se os efeitos do succinato de cloranfenicol sobre a cicatrização intestinal, os animais do grupo GI receberam o medicamento na dose terapêutica de 50mg/kg, IV; uma hora antes da cirurgia e a cada 06 horas, por até sete dias consecutivos. O grupo GII foi utilizado como controle. Todos os animais, de ambos os grupos, foram submetidos a laparotomia na fossa paralombar esquerda e enterotomia longitudinal no cólon menor em sua face antimesentérica. A análise da evolução do processo cicatricial foi realizada mediante colheita de amostra das feridas cirúrgicas intestinais às 24, 48 e 168 horas após a intervenção cirúrgica. O exame histopatológico das amostras colhidas revelou uma exacerbação do processo inflamatório, tanto em seu componente agudo, quanto em seu componente crônico, a qual conduziu a um retardo no estabelecimento do tecido de granulação. O grupo GII não apresentou alterações no processo cicatricial.

Palavras-chave: cicatrização, cloranfenicol, eqüinos, cólon menor, enterotomia.

SUMMARY

Twelve equines, of both sexes and undefined races, aged between 24 and 60 months were divided in two experimental groups (GI and GII) which were submitted to a laparotomy at the left para-lumbar fossa and enterotomy of the small colon respectively. The GI group received chloramphenicol (50mg/kg, IV), one hour before surgery and every six hours for seven days, with intention to evaluate drug effects over intestinal healing.

GII group was taken as control. Biopsies were made from the intestinal wounds at 24, 48 and 168 hours after surgery. Histopathological findings in the GI group revealed an exacerbation in the inflammatory process on both acute and chronic phases, driving to a delayed arise of the granulation tissue. The GII showed normal healing process.

Key words: healing, chloramphenicol, equines, small colon, enterotomy.

INTRODUÇÃO

Apesar das facilidades de síntese (VALE & VAGNOTTI, 1969), do amplo espectro de ação (HIRD & KNIFTON, 1986) e da efetividade no tratamento de pacientes portadores de infecções abdominais pós-cirúrgicas (GUAGLIANO & BIANCHI, 1956; MISELLI & CORTESE, 1956), vários efeitos colaterais foram atribuídos ao cloranfenicol. Dentre eles destacam-se: anemia em patos (RIGDON et al, 1954), diarreia acompanhada de vacuolização precoce das séries mielocíticas e eritrocíticas com redução dos valores totais de leucócitos e porcentagem de eritroblastos em gatos (PENNY et al, 1967), casos de leucemia secundários à aplasia medular em humanos (Swanson & Cook apud BASTOS-GENEVIVA, 1984), cães e gatos (WATSON & MIDELTON, 1978) e síndrome cinza e depressão da medula marrom em humanos (HIRD & KNIFTON, 1986). Além destes efeitos, sobejamente conhecidos, trabalhos recentes relatam a interferência do antibiótico em processos inflamatórios e cicatriciais. LAUS (1985) verificou exacerbação do processo inflamatório com conseqüente retardo na cicatrização no intestino delgado de cães submetidos à enterorrafias experimentais e seguidas de antibioticoterapia com o succinato de cloranfenicol. Estudos posteriores demonstraram potenciação da resposta edematosa podal

* Médico Veterinário, aluno do curso de pós-graduação em Medicina Veterinária da UNESP-Campus de Jaboticabal; Rodovia Carlos Tonani, s/n, Jaboticabal, São Paulo, 14870-000.

** Médico Veterinário, Doutor Professor Assistente do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária - UNESP - Campus de Jaboticabal.

*** Médico Veterinário, Doutor Professor Assistente do Departamento de Patologia Veterinária.

em ratos induzida pela nistatina (LAUS, 1985) e carragenina (MORAES et al, 1986; MOREIRA-LEMOS et al, 1988), da permeabilidade vascular em vasos corneais neoformados (NICIPORCIUKAS & MALUCELLI, 1990) e da migração de neutrófilos provocada pela carragenina no coxim plantar de ratos (MORAES et al, 1986). Recentemente MORAES (1991) demonstrou potenciação da resposta migratória de células polimorfonucleares induzida pela carragenina, mas não pela dextrana, em ratos pré-tratados com succinato de cloranfenicol. Sugeriu-se que este efeito facilitatório é sistêmico, dependente da atuação de macrófagos residentes e da maior disponibilidade de derivados do ácido araquidônico.

Isto posto, objetivou-se, com a pesquisa, o estudo da eficácia da antibioticoterapia com succinato de cloranfenicol e seus efeitos sobre a inflamação e cicatrização em enterorragias colônicas em eqüinos, ressaltando-se a larga utilização deste tratamento no pós-operatório de cirurgias dessa natureza (CLARK, 1980; WATSON, 1984).

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Utilizaram-se 12 eqüinos, machos e fêmeas, sem raça definida, com idades variando entre 24 e 60 meses, divididos aleatoriamente e eqüitativamente em dois grupos experimentais (GI e GII).

Previamente a formação destes, efetuou-se exames clínicos e laboratoriais (hemograma, coproparasitologia e bioquímica sérica) para comprovação do estado de higidez dos animais.

Pré-operatório

Os pacientes foram previamente mantidos em jejum hídrico por 12 horas e alimentar por 24 horas.

Para a condução dos tempos operatórios foram pré-medicados com detomidina^a, na dose de 20ug/kg, IV, e anestesiados, no flanco esquerdo, através do bloqueio local na linha de incisão com solução de Lidocaína^b a 2%.

Condura Operatória

Após tricotomia e antissepsia de campo operatório, com iodo a 2%, em solução alcoólica, submeteu-se os animais a laparotomia na fossa paralombar esquerda. A incisão foi de aproximadamente 20cm no sentido dorso ventral, sendo incididos os seguintes planos anatômicos: pele, tecido celular subcutâneo, músculo oblíquo abdominal externo, músculo oblíquo abdominal interno, músculo abdominal transversal, tecido adiposo retroperitoneal e peritônio. O cólon menor foi exposto e

submetido a enterotomia longitudinal, em sua face anti-mesentérica, com aproximadamente 06cm de extensão.

Realizou-se a síntese da parede intestinal em plano único de sutura, com fio absorvível cromado^c tipo C n° 2, empregando-se o modelo Lembert. Suturem-se os planos anatômicos componentes da parede abdominal, acima mencionados, com fio inabsorvível^d n° 2, através de pontos em X, abrangentes à todas estruturas anatômicas.

Antibioticoterapia:

Para avaliar-se os efeitos do succinato de cloranfenicol sobre a evolução da cicatrização e objetivando-se mimetizar uma situação de urgência, os animais do grupo GI receberam o medicamento na dose terapêutica de 50mg/kg, IV, uma hora antes da cirurgia e por mais 07 dias consecutivos, a intervalos de 6 horas (ROBINSON et al, 1987). O grupo controle (GII) não recebeu qualquer tipo de medicação antimicrobiana.

Conduta pós-operatória:

Após a intervenção cirúrgica submeteu-se todos os animais, de ambos os grupos, a jejum alimentar por 24 a 48 horas.

Monitorou-se a temperatura corpórea, as frequências cardíaca e respiratória e a peristalse intestinal, a intervalos de 12 horas, até o momento da colheita do material destinado à análise histopatológica.

Avaliação macro e microscópicas:

Para a avaliação macro e microscópica da evolução de cicatrização, dividiu-se os animais dos grupos GI e GII em 3 subgrupos compostos por 2 animais, a saber GI^I, GI^{II}, GI^{III}, GII^I, GII^{II}, GII^{III}. Os animais do subgrupo GI^I receberam os números 02 e 03; os do subgrupo GI^{II}, os números 07 e 08 e os do subgrupo GI^{III}, os números 09 e 12, enquanto que aqueles que compunham os grupos GII^I, GII^{II} e GII^{III}, receberam, respectivamente, os números 01 e 04; 05 e 06; 10 e 11.

Realizou-se a análise da evolução do processo cicatricial às 24, 48 e 168 horas após a intervenção cirúrgica, reoperando-se os animais e colhendo-se amostras padronizadas da ferida cirúrgica intestinal para análise histopatológica. Durante o procedimento operatório, inspecionou-se a cavidade abdominal a fim de verificar-se a eventual presença de alterações mórbidas.

O material destinado ao estudo microscópico foi lavado em solução salina para remoção de eventuais restos fecais e abertos longitudinalmente, junto a face mesentérica. A seguir foram imersos em solução fixadora de Bouin, por 24 horas. Após a fixação, foram reduzidos a pequenos fragmentos, contendo ao menos um ponto de sutura, e submetidos às técnicas rotineiras pa-

ra inclusão em parafina, cortados a 6um de espessura, corados pelo tricrômico de Masson e hematoxilina e eosina e analisados à microscopia óptica.

RESULTADOS

Sub-grupos GI' e GII':

Na Tabela 1 encontram-se os dados relativos à temperatura, frequência cardíaca e respiratória, obtidos a cada 12 horas. Observou-se que os parâmetros acima mencionados, mostraram-se em todos os casos, próximos aos valores fisiológicos.

A peristalse intestinal manteve-se constante durante os períodos de observação.

No momento da colheita dos fragmentos para análise histopatológica, não se observaram quaisquer alterações mórbidas na cavidade abdominal. O local da ferida cirúrgica intestinal mostrou-se, em todos os animais, hiperêmico, edemaciado e hemorrágico.

As biópsias colhidas 24 horas após a cirurgia e examinadas ao microscópio, não mostraram, à histopatologia, diferenças qualitativas ou quantitativas entre os grupos. Em ambos, observou-se extenso edema nas camadas musculares, congestão e hemossiderose. Havia infiltração difusa de células inflamatórias com amplo pre-

TABELA 1 - Valores de temperatura (A), de frequência cardíaca (B) e de frequência respiratória (C), observados, a intervalos de 12 horas, durante o período experimental.

TEMPO ANIMAL	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168
01	A=39,0 B=48 C=21	A=38,1 B=46 C=20												
02	A=38,0 B=32 C=16	A=38,0 B=33 C=12												
03	A=38,6 B=46 C=22	A=38,5 B=42 C=12												
04	A=38,5 B=32 C=9	A=38,4 B=52 C=12												
05	A=36,9 B=64 C=12	A=39,5 B=64 C=24	A=39,0 B=60 C=28	A=38,5 B=68 C=24										
06	A=38,1 B=36 C=24	A=38,5 B=48 C=16	A=39,7 B=52 C=20	A=39,0 B=52 C=20										
07	A=38,0 B=40 C=28	A=38,5 B=40 C=12	A=38,5 B=40 C=20	A=38,1 B=40 C=16										
08	A=38,0 B=48 C=28	A=38,2 B=28 C=40	A=37,9 B=40 C=20	A=37,7 B=40 C=28										
09	A=38,0 B=30 C=20	A=38,2 B=46 C=24	A=38,3 B=34 C=10	A=38,6 B=44 C=6	A=38,6 B=44 C=6	A=38,0 B=40 C=8	A=37,0 B=24 C=8	A=38,1 B=22 C=16	A=36,8 B=30 C=6	A=38,1 B=44 C=6	A=38,1 B=30 C=12	A=37,8 B=30 C=6	A=37,2 B=30 C=16	A=37, B=30 C=6
10	A=36,2 B=27 C=5	A=37,0 B=30 C=12	A=37,5 B=30 C=12	A=38,2 B=30 C=12	A=37,5 B=28 C=7	A=37,5 B=28 C=8	A=37,8 B=26 C=7	A=37,6 B=30 C=8	A=37,7 B=34 C=9	A=37,7 B=30 C=11	A=37,7 B=40 C=12	A=37,7 B=35 C=12	A=38,4 B=36 C=23	A=38, B=34 C=8
11	A=38,4 B=52 C=37	A=38,6 B=46 C=16	A=38,7 B=40 C=30	A=37,7 B=38 C=21	A=38,8 B=38 C=24	A=39,0 B=40 C=39	A=39,0 B=38 C=14	A=39,0 B=38 C=20	A=39,0 B=39 C=20	A=39,0 B=42 C=16	A=38,7 B=40 C=16	A=38,7 B=42 C=21	A=38,6 B=34 C=12	A=38, B=34 C=12
12	A=36,0 B=34 C=12	A=38,7 B=46 C=24	A=38,5 B=37 C=10	A=38,5 B=35 C=8	A=37,7 B=35 C=27	A=38,4 B=38 C=10	A=38,0 B=37 C=29	A=38,0 B=37 C=29	A=37,5 B=35 C=10	A=38,5 B=39 C=9	A=37,6 B=34 C=10	A=38,8 B=45 C=10	A=38,6 B=40 C=9	A=38, B=43 C=8

domínio de neutrófilos, marcadamente mais denso nas vizinhanças dos fios de sutura.

Sub-grupos GI'' e GII'':

Na Tabela 1 encontram-se descritos os valores de temperatura, frequência cardíaca e respiratória, obtidos a cada 12 horas durante o período experimental, os quais mostraram-se mais altos em relação aos valores fisiológicos. Durante o mesmo período, a peristalse intestinal de todos os animais manteve-se em padrões compatíveis com a normalidade.

No momento da colheita dos fragmentos destinados a análise histopatológica a cavidade abdominal de todos os animais, exceto um caso (número 06), não apresentou qualquer alteração mórbida.

Neste a cavidade abdominal apresentou-se com grande quantidade de um líquido homogêneo, de coloração amarelada e rico em fibrina. O local da ferida cirúrgica intestinal mostrou-se hiperêmico, edemaciado, com hemorragia aparentemente maior que nos demais, quando da realização da biópsia. Nos outros animais a ferida exibiu pouca hiperemia e discreto edema, se comparado às dos grupos GI' e GII'.

Os pontos de sutura da ferida intestinal encontravam-se em fase bastante evoluída de absorção, com exceção de um caso (número 06), sem, entretanto, comprometer a integridade da sutura.

Nas biópsias realizadas 48 horas após o ato cirúrgico, o exame histopatológico revelou no grupo controle (GII'') que as alterações vasculares, como edema e congestão, foram marcadamente menores se comparados aos grupos de 24 horas. O infiltrado celular foi igualmente menos intenso, com predomínio ainda de neutrófilos tendo de permeio células mononucleares, notadamente macrófagos (Figura 1). O grupo tratado (GI'') apresentou as mesmas alterações morfológicas, porém a densidade de células inflamatórias foi maior que a vista no grupo controle, com predomínio de neutrófilos e significativa participação de mononucleares (Figura 2).

Sub-grupos GI''' e GII''':

Os valores de temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória encontram-se anotados na Tabela 1. No caso da temperatura os valores apresentaram variações acima ou abaixo dos valores fisiológicos, dependendo do momento do exame. Por outro lado, as frequências cardíaca e respiratória apresentaram-se mais baixas que os valores fisiológicos.

Não foram observadas alterações na peristalse intestinal dos animais, com exceção de um caso (número 10), em que se apresentou reduzida, com sinais de desconforto abdominal nos dias 2, 3 e 4, da primeira intervenção cirúrgica. Após a realização de enema com água morna na tarde do 3º e na manhã do 4º dia, o

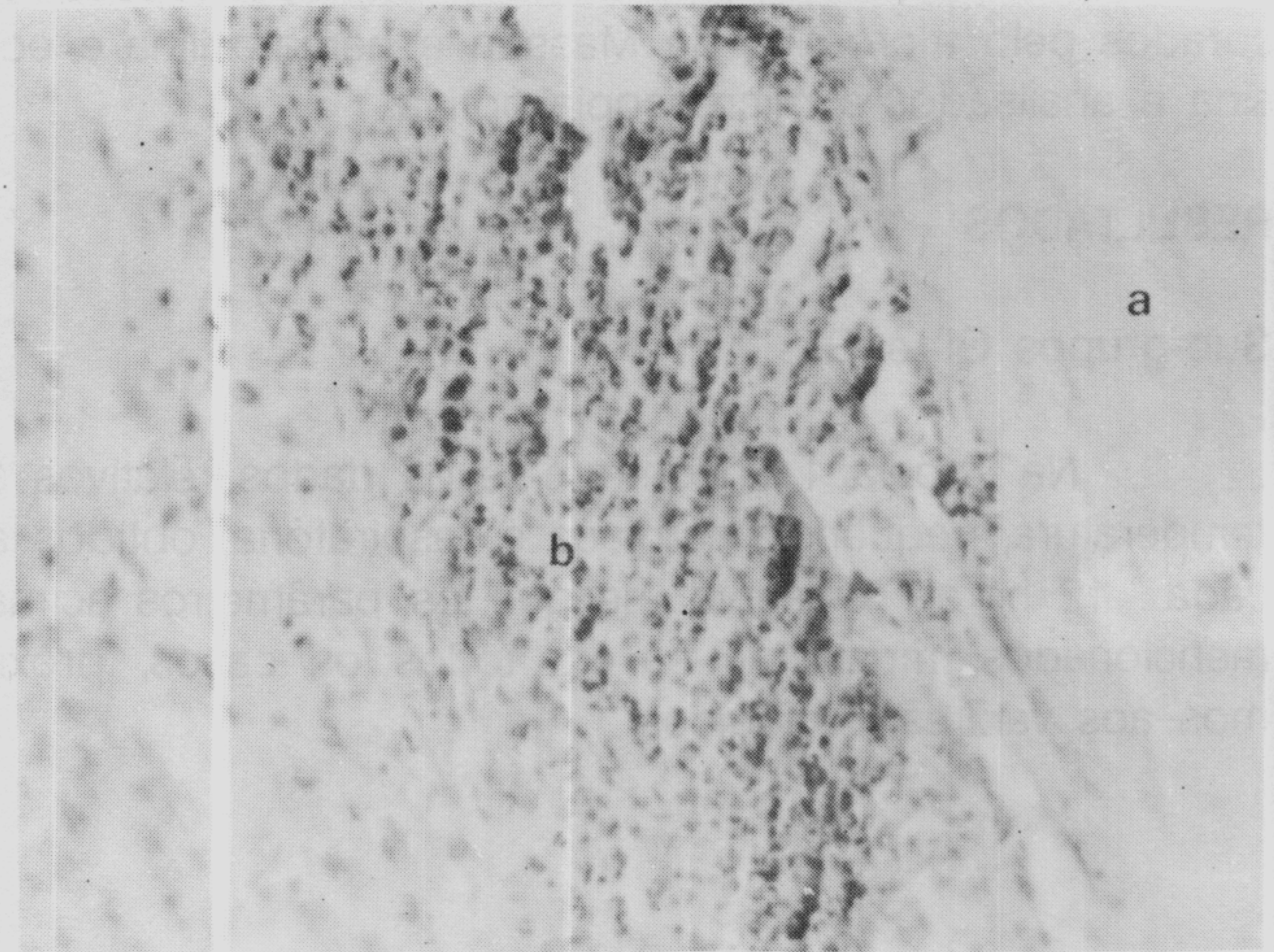


FIGURA 1 - Grupo controle (GII''): a - fio de sutura; b - infiltrado celular inflamatório. Notar o predomínio de células polimorfonucleares próximas ao fio de sutura e a presença de mononucleares nas porções mais afastadas (obj. 20x).

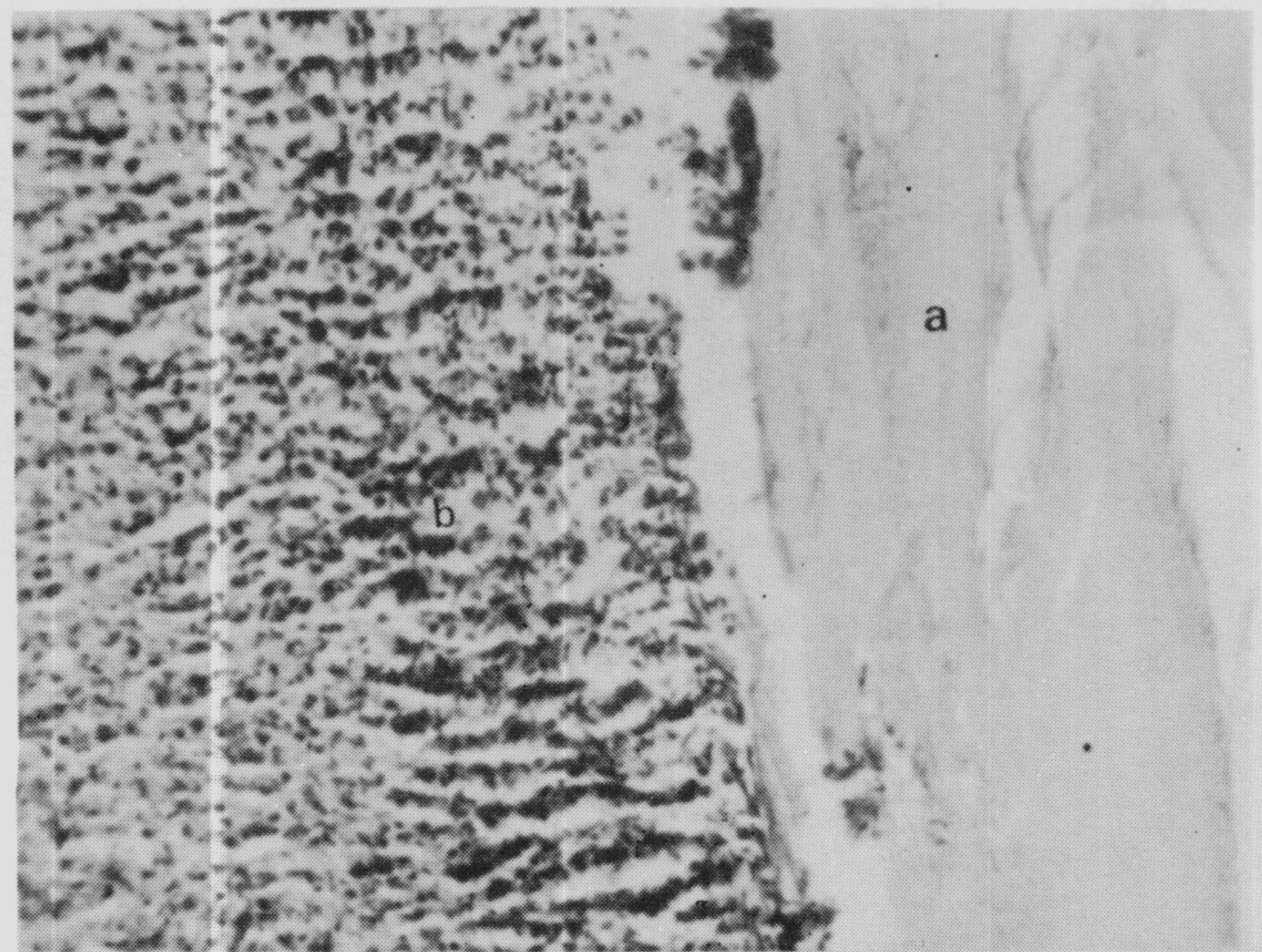


FIGURA 2 - Grupo tratado (GI''): a - fio de sutural; b - infiltrado celular inflamatório. Notar a maior densidade celular no foco inflamatório em relação ao grupo controle, também com predomínio de polimorfonucleares (obj. 20x).

quadro evoluiu para a normalidade.

Como nos sub-grupos anteriores, não se encontrou qualquer anormalidade na cavidade abdominal, quando da colheita de material destinado à análise histopatológica. Todos os animais, exceto o de número 10, apresentaram aderência epiplóica junto às

enterorragias colônicas.

O local da ferida entérica em todos os animais encontrava-se pouco hiperêmico, ligeiramente aumentado em volume e com consistência firme.

Nas biópsias do grupo controle (GII'''), observou-se histopatologicamente que, o tecido de granulação ao redor dos fios de sutura já estava estabelecido. A densidade celular apresentou-se alta, com amplo predomínio de fibroblastos, tendo ainda, predominantemente macrófagos e de permeio, neutrófilos (Figura 3).

No grupo tratado (GI'''), o tecido de granulação estava presente ao redor dos fios de sutura, porém com densidade celular menor, se comparado ao grupo controle, mas com predomínio de fibroblastos (Figura 4). O número de células mononucleares e polimorfonucleares era, no geral, maior que o observado no grupo não tratado (GII''').

DISCUSSÃO

Não obstante os relatos da efetiva ação terapêutica do cloranfenicol em infecções abdominais pós-cirúrgicas (GUAGLIANO & BIANCHI, 1956; MISELLI & CORTESI, 1956) no presente trabalho apenas um dos animais do grupo controle apresentou sintomas sugestivos de peritonite, tendo se recuperado sete dias após sem qualquer intervenção terapêutica. Tal fato parece apontar no sentido de que a evolução da técnica cirúrgica, nos últimos 35 anos, particularmente no que tange a assepsia, tenha tornado questionável o uso pós-cirúrgico de antibioticoterapia de amplo espectro. Também não se constatou qualquer alteração digestiva que pudesse ser atribuída ao uso do antibiótico, apesar de observações contraditórias (PENNY et al, 1967).

LAUS (1985) observou que a administração de succinato de cloranfenicol, subcutâneo em cães, proporcionou, junto às linhas de sutura, exacerbação do infiltrado inflamatório e retardo do processo cicatricial. Paralelamente, o mesmo autor relatou potenciação da resposta edematosa podal à nistatina, em ratos tratados com o antibiótico. Posteriormente demonstrou-se aumento da resposta edematosa podal à carragenina (MORAES et al, 1986; MOREIRA-LEMONS et al, 1988), da permeabilidade vascular em vasos corneais neo-formados (NICIUPORCIUNAS & MALUCELLI, 1990) e da migração de neutrófilos no coxim plantar induzida por carragenina (MORAES et al, 1986) em ratos. MORAES (1991) demonstrou efeito facilitatório sobre a migração de células polimorfonucleares na peritonite e pleurisia induzidas pela carragenina, mas não pela dextrana, em ratos pré-tratados com succinato de cloranfenicol. O autor sugere que tal efeito seja sistêmico, dependente da participação de macrófagos residentes e de maior disponibilidade de metabólitos do ácido araquidônico.

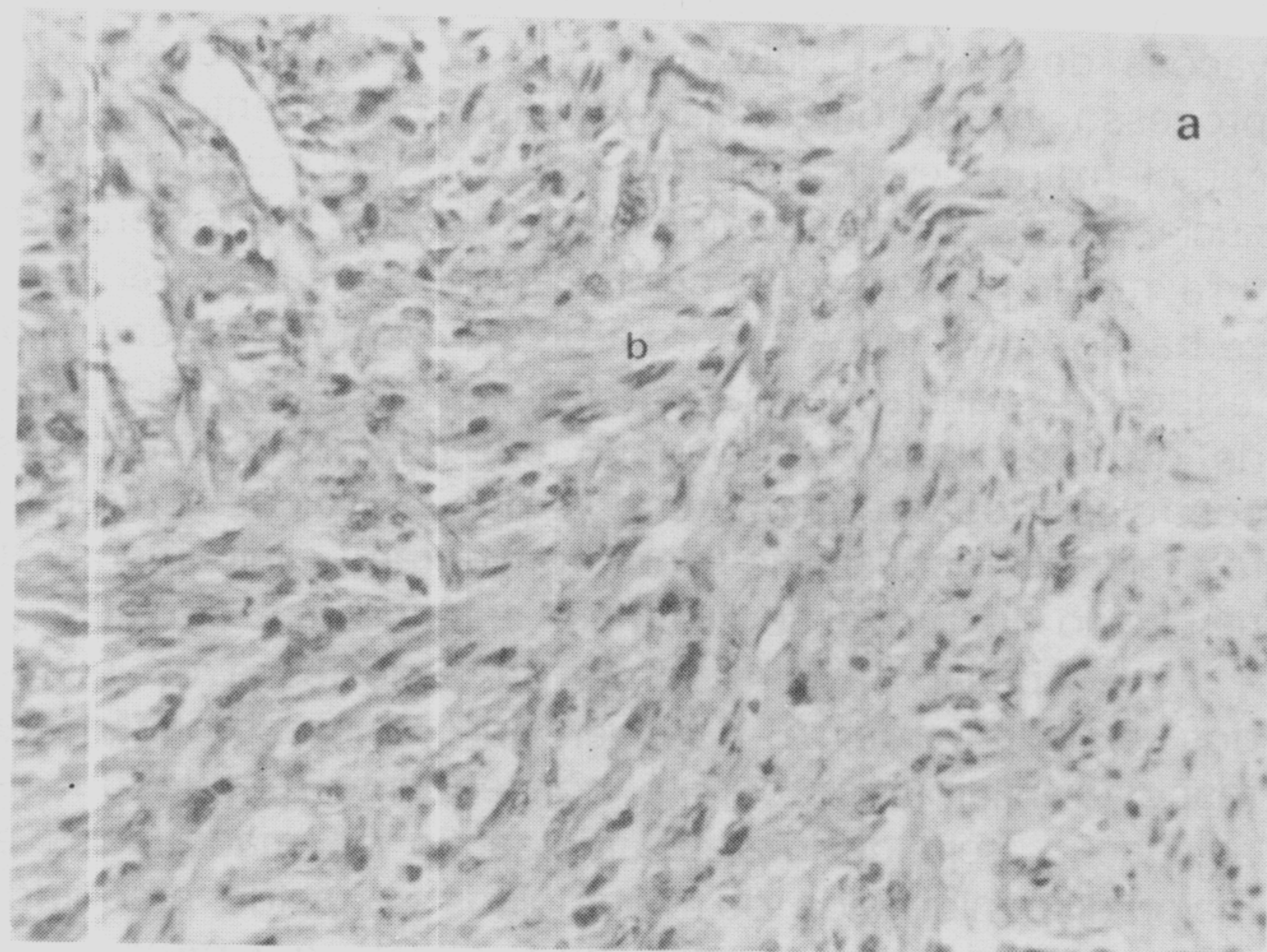


FIGURA 3 - Grupo controle (GII'''): a - fio de sutura; b - infiltrado celular a células inflamatórias. Notar o tecido de granulação estabelecido com presença de fibroblastos, colágeno e vasos neo-formados, tendo de permeio leucócitos com predominância mononuclear (obj.20x).

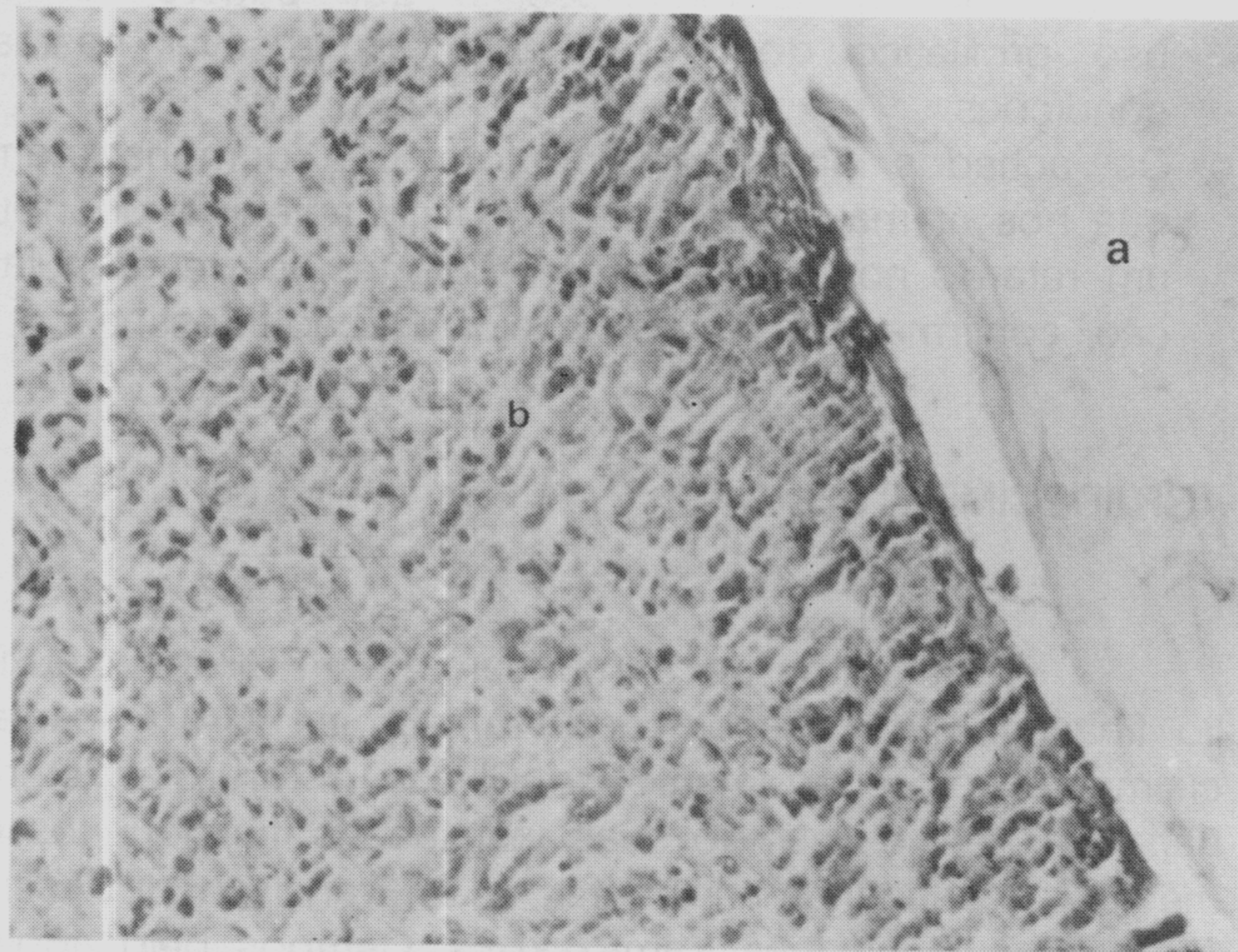


FIGURA 4 - Grupo tratado (GI'''): a - fio de sutura; b - infiltrado celular inflamatório. Notar que, em relação ao grupo controle, o tecido de granulação é incipiente, com inúmeros fibroblastos e colágeno, mas ainda acompanhado de inúmeros leucócitos mononucleares (obj. 20x).

No presente trabalho, à semelhança das observações de LAUS (1988), verificou-se a exacerbação do processo inflamatório, seja no seu componente agudo, caracterizado pela maior proporção de células polimorfonucleares, seja no componente crônico, caracterizado pela maior presença de células mononucleares. Tal exacerbação conduziu a um retardo no estabelecimento do tecido de granulação, caracterizado pela menor densidade de fibroblastos e colágeno em relação aos animais controles, nos mesmos tempos pós-cirúrgicos. Entretanto, tais alterações não comprometeram clinicamente a resolução do processo cicatricial entérico nos eqüinos.

Apesar da diversidade de espécies e de métodos experimentais, é possível que a exacerbação da resposta inflamatória com o conseqüente retardo da cicatrização, seja devida a participação de macrófagos e maior disponibilidade de metabólitos do ácido araquidônico, como descrito por MORAES (1991), em ratos.

Os resultados aqui apresentados reforçam a idéia de que o uso do succinato de cloranfenicol em tratamentos pós-operatórios deva ser parcimonioso e escolhido apenas com última alternativa de tratamento, apesar de não ter interferido clinicamente na evolução do ato cirúrgico.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos na presente pesquisa, pode-se concluir que:

- O grupo de eqüinos tratados com o cloranfenicol não apresentou evidências clínicas de quadro anêmico;
- Os animais do grupo controle não demonstraram quadro abdominal infeccioso, o que sugere ser o uso profilático do cloranfenicol dispensável nestas condições;
- Os achados anatomohistopatológicos demonstraram que nos animais tratados com o cloranfenicol ocorreu um retardo no estabelecimento do tecido de granulação, confirmando retardo na cicatrização intestinal.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à FAPESP pelo auxílio financeiro (processo nº 90/4071-6), a FCAVJ, especialmente ao Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária por ter-nos cedido suas instalações, funcionários e médicos veterinários residentes e a Francisca de Assis Ardisson e Maria Inês Yamazaki de Campos pelo apoio técnico na preparação do material histopatológico.

FONTES DE AQUISIÇÃO

- Domosedan - Geigy Química - S.P.
- Lidocaina 2% - Apsen do Brasil Ind. Quím. e Farm. Ltda. - S.P.
- Brasmédica Indústrias Farmacêuticas - S.P.
- Nylon monofilado Mazzaferro S.A - S.P.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BASTOS-CENEVIVA, M.P. Efeitos adversos dos antibióticos. *Rev Ass Med Brasil*, v. 30, n. 11/12, p. 227, 1984.
- CLARK, C. H. Profilatic use of antibiotics in surgery. Part II. *Mod Vet Pract*, v. 61, n. 2, p. 122-126, 1980.
- GUAGLIANO, G., BIANCHI, G. Il succinato di cloramfenicol nella pratica chirurgica. *Minerva chir*, n. 11, p. 248-250, 1956.
- HIRD, J.F.R., KINFITON, A. Chloramphenicol in veterinary medicine. *Vet Rec*, v. 10, n. 119, p. 248-250, 1986.
- LAUS, J.L. Estudo experimental comparativo de enterorrafias e dos efeitos do cloranfenicol sobre a cicatrização intestinal. São Paulo, 1985, 78 p., Dissertação (Mestrado em Reprodução Animal - Cirurgia experimental) - Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, 1985.
- MISELLI, L., CORTESI, N. Osservazioni sull' uso del cloranfenicol succinato in chirurgia abdominal. *Gazz Sant*, n. 27, p. 148-151, 1956.
- MORAES, F.R., MELITO, I., MORAES, J.E.R., et al. The pro-inflammatory effect of chloramphenicol on the acute inflammation. *Ars Vet*, n. 2, v. 2, p. 205-209, 1986.
- MORAES, J. E. R. Efeito facilitatório do succinato de cloranfenicol na inflamação aguda induzida pela carragenina. São Paulo, 1991, 72 p., Tese (Doutorado em Patologia Experimental e Comparada), Curso de Doutorado em Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo, 1991.
- MOREIRA LEMOS, M.M., LAUS, J.L., QUEIROZ CUNHA, F., et al. Does chloramphenicol potentiate inflammatory reactions? In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF FUTURE TRENDS IN CHEMOTHERAPY, 1980, Pisa. *Resumos...* p. 25. s.n.t.
- NICIPORCIUKAS, M.C., MALUCELLI, B. E. Chloramphenicol induces an increase on the vascular permeability of newly formed blood vessels. In: INTERNATIONAL CONGRESSES ON INFLAMMATION, 1990, Barcelona, *Resumos...* p. 313. s.n.t.
- PENNY, R.M.C., CARLISLE, C.H., PRESCOTT, C.N., et al. Effects of chloramphenicol on the haemopoietic system of the cat. *Brit Vet J*, v. 123, p. 145-153, 1967.
- RIGSON, R.H., CRASS, G., MARTIN, N. Anemia produced by chloramphenicol (Chloromycetin) in the duck. *Arch Path*, v. 58, p. 85-93, 1954.
- ROBINSON, N.E. Current therapy in equine medicine - 2. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 1987. p. 761.
- VALE, J.R., VAGNOTTI, R.H. 3.ed. São Paulo, Carlos Erba, 1969. *Farmacologia. Quimicetina succinato*. p. 13.
- WATSON, A.D.J., MIDLETON, J.D. Chloramphenicol toxicity in cat. *Amer J Vet Res*, v. 39, p. 1199-1203, 1978.
- WATSON, A.D.J. Prophylactic use of antibacterial drugs. *Veterinary annual*, v. 24, p. 190-197, 1984.