

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DOS ACIDENTES COM
RODENTICIDAS DE USO LEGAL E ILEGAL EM CÃES E GATOS ATENDIDOS
PELO CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DO RIO GRANDE DO
SUL (CIT-RS): 2015 A 2019**

Isabela Jardim Beltrame

PORTO ALEGRE

2020/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DOS ACIDENTES COM
RODENTICIDAS DE USO LEGAL E ILEGAL EM CÃES E GATOS ATENDIDOS
PELO CENTRO DE INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DO RIO GRANDE DO
SUL (CIT-RS): 2015 A 2019**

Autor: Isabela Jardim Beltrame

Orientador: Welden Panziera

**Monografia apresentada à
Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para obtenção
da Graduação em Medicina
Veterinária**

PORTO ALEGRE

2020/1

ISABELA JARDIM BELTRAME

Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina Veterinária, com o título ASPECTOS
EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DOS ACIDENTES COM RODENTICIDAS DE USO
LEGAL E ILEGAL EM CÃES E GATOS ATENDIDOS PELO CENTRO DE
INFORMAÇÕES TOXICOLÓGICAS DO RIO GRANDE DO SUL (CIT-RS): 2015 A 2019.

Prof.^a Dr. Welden Panziera
Professora Orientador

Prof.^a Dr.^a Luciana Sonne
Banca Examinadora

Dr. Matheus Viezzer Bianchi
Banca Examinadora

Aprovado em 24 de novembro de 2020.

À meu avô, Plínio (in memorian), por todo amor que recebi durante toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, acima de tudo, à minha mãe, Andrea. Sem ela não teria sido possível ingressar na UFRGS, nem concluir o curso. Obrigada por tudo de bom que tenho na vida, mãe. O que sou, devo a ti;

Agradeço aos meus avós, Plínio (in memoriam) e Lizete, por serem a base da nossa família. Voltar para a casa de vocês nos finais de semana muitas vezes salvou meu semestre. Amo vocês!;

Aos meus avós, Jorge e Carmem: agradeço por cada momento com vocês, pela rotina juntos no início da faculdade e pelo amor, sempre tão presente;

Agradeço ao meu pai, Cauê, por nunca me deixar esquecer o lado artista que existe em mim. Isso salva o meu dia a dia;

À minha irmã, Sophia, por mudar minha vida e me fazer lembrar todos os dias do amor pelos animais;

À Luiza e Sofia, obrigada por serem minhas cúmplices de vida. Sem vocês eu não seria tão feliz;

À minha família, obrigada pelo amparo e amor de sempre: Fabíola, Márcio, Fábio, Bianca, Eduarda e Lucas;

Às amigas que o início da faculdade me proporcionou: Ana Laura, Bruna Leupolt, Camila Alves, Camila Riboldi, Carolina Oliveira, Maria Fernanda, Manoela Sinhorelli, Roberta Picoli e Thiago Müller. Obrigada por serem a melhor panelinha até hoje;

Agradeço especialmente à Roberta Picoli, por dividir comigo muito mais que um apartamento, e por participar ativamente desse trabalho, me ajudando com a coleta de dados;

Às amigas Camila Dolejal, Giovana Saccol, Manuella Costa e Thais Mallet, obrigada por ressignificarem minha volta à Favet. Eu literalmente pedi amigos novos, e ganhei vocês. Não poderia ter sido melhor;

Agradeço ao CIT-RS, pela oportunidade de aprendizado e pela confiança dos dados obtidos para a realização desse trabalho. Aos colegas de estágio, obrigada por se tornarem amigos e serem responsáveis por manter minha saúde mental em dia, vocês são maravilhosos;

Aos professores que fizeram parte da minha formação acadêmica, agradeço pelo conhecimento transmitido e aprendizados além da sala de aula. Em especial, agradeço ao

professor Régis Zanette, por ter sido meu padrinho durante todo o curso. Obrigada pelas oportunidades e pela amizade, prof;

Agradeço especialmente ao professor Welden, por ser um exemplo profissional e pessoal para mim. Não tenho palavras para agradecer tua ajuda na elaboração desse trabalho. És uma pessoa fora da curva, prof. Que todos os alunos tenham a oportunidade de aprender e se interessar pela toxicologia contigo!;

Um agradecimento especial à Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, pela qualidade de ensino a mim proporcionada;

Agradeço também à Loli, meu primeiro amor canino. Tua vinda foi responsável por despertar em mim esse amor tão grande pelos animais. Ainda sinto tua falta e te amo para sempre;

Por fim, agradeço ao Noel, meu companheirinho mais fiel. Minha vida é mil vezes melhor desde a tua chegada, e é por tua causa que eu sigo amando a Medicina Veterinária.

RESUMO

As intoxicações por rodenticidas são comuns na clínica de pequenos animais e são consideradas emergências no atendimento de cães e gatos. Devido à importância do tema e à frequência com que ocorrem no Rio Grande do Sul, esse estudo teve como objetivo abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos desses acidentes em cães e gatos nesse estado, bem como estabelecer a frequência de ocorrência entre 2015 a 2019. Foram revisados os protocolos de atendimentos clínicos de cães e gatos realizados pelo Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (CIT-RS) com diagnóstico de intoxicação por rodenticidas no período. Foram compilados os dados relacionados à frequência dos acidentes, assim como informações referentes à epidemiologia e à clínica de cada caso, contabilizando um total de 282 registros de atendimentos, sendo 265 em cães e 17 em gatos. Dos protocolos de atendimento em cães que informaram o sexo (n=246), 54,5% corresponderam a fêmeas e 45,5%, a machos. Em relação à idade dos cães acometidos (n=199), animais com faixa etária entre um a 14 anos foram afetados, porém a maior concentração dos casos ocorreu entre 0 a 2 anos [106/199 (53,3%)]. Em gatos, dos protocolos que informaram o sexo (n=15), 53,3% corresponderam a machos e 46,6% a fêmeas. Em relação à idade dos gatos (n=14), houve uma variação da faixa etária de um a oito anos, com maior concentração dos casos entre 0 a 2 anos de idade [13/14 (93%)]. A maioria dos atendimentos em cães e gatos ocorreu na zona urbana (97,5%) e os principais compostos envolvidos nas intoxicações foram os rodenticidas anticoagulantes (90,4%), sendo representados por: brodifacum (63,1%), bromadiolona (24,3%), difetialona (9,8%), cumatetralil (1,5%), varfarina (0,8%) e flocumafeno (0,4%). As principais manifestações clínicas dessas intoxicações foram distúrbios hemorrágicos. Outros agentes envolvidos em menor número incluíram: estriçnina (6%), carbamato aldicarb (chumbinho) (3,2%) e ácido monofluoracético (0,3%), cujas manifestações clínicas cursaram, principalmente, com sinais neurológicos. Espera-se, a partir dos dados obtidos, auxiliar clínicos veterinários na suspeita e no diagnóstico de intoxicações por rodenticidas em cães e gatos.

Palavras-chave: toxicologia, intoxicações, pequenos animais, raticidas, rodenticidas anticoagulantes, Rio Grande do Sul, CIT-RS.

ABSTRACT

Rodenticide poisoning is common in the small animal clinic, and it is a common cause of emergency clinical care in dogs and cats. Due to the importance of this subject and frequency of occurrence in Rio Grande do Sul state, Brazil, this study aimed to characterize the epidemiological and clinical aspects of rodenticide poisonings in dogs and cats in this state, as well as to establish the frequency of occurrence. The protocols of clinical care for dogs and cats performed by the Toxicological Information Center of Rio Grande do Sul (CIT-RS) with diagnosis of poisoning by rodenticides, between 2015 and 2019, were reviewed. We obtained data related to the frequency of poisonings and information on the epidemiological and clinical aspects of each case. There were 282 attendance records, of which 265 were in dogs and 17 in cats. Of the protocols in dogs in which the sex was reported (n = 246), 54.5% corresponded to females while 45.5% to males. Age of the affected dogs was provided in x% of the cases (n = 199), with an age range of one to 14 years-old and a higher concentration of cases between 1 to 2 years of age (53.3%). In cats, x% of the protocols reported the sex of the animal (n = 15), in which 53.3% correspond to males and 46.6% to females. Moreover, age was provided in most of these cases (n = 14), with an age range between one to 8 years-old, and a higher concentration of cases between 1 to 2 years of age (93%). The majority of cases occurred in the urban area (97.5%) and the main compounds involved in poisonings were anticoagulant rodenticides (90.4%), such as: brodifacoum (63.1%), bromadiolone (24.3%), difethialone (9.8%), coumatetralyl (1.5 %), warfarin (0.8%) and flocoumafen (0.4%). The main clinical manifestations of these intoxications were associated with hemorrhagic disorders. Other rodenticides identified included: strychnine (6%), aldicarb carbamate (“chumbinho”) (3.2%) and sodium fluoroacetate (0.3%), leading to clinical manifestations of mainly neurological signs. It is expected, from the data obtained, to assist veterinary clinicians in the suspicion and diagnosis of poisoning by rodenticides in dogs and cats.

Keywords: *toxicology, poisoning, small animals, rodenticides, anticoagulant rodenticides, Rio Grande do Sul, CIT-RS.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais compostos envolvidos nas intoxicações.....	19
Figura 2 - Distribuição da idade dos cães acometidos por intoxicações com rodenticidas atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.....	20
Figura 3 - Distribuição da idade dos gatos acometidos por intoxicações com rodenticidas atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.....	21
Figura 4 - Tempo decorrido de exposição dos cães acometidos por intoxicações com rodenticidas anticoagulantes atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS	22
Figura 5 - Distribuição das manifestações clínicas dos cães acometidos por intoxicações com rodenticidas anticoagulantes atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS	23
Figura 6 - Distribuição das manifestações clínicas dos gatos acometidos por intoxicações com rodenticidas anticoagulantes atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS	24
Figura 7 - Distribuição das manifestações clínicas provocadas pela intoxicação por estricnina em cães no estado do Rio Grande, atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS	25
Figura 8 - Distribuição das manifestações clínicas provocadas pela intoxicação por estricnina em gatos atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	MATERIAL E MÉTODOS	18
3	RESULTADOS	19
3.1	Rodenticidas Anticoagulantes	21
3.2	Estricnina	24
3.3	Chumbinho.....	26
3.4	Ácido Monofluoracético	27
4	DISCUSSÃO	28
5	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

Rodenticidas ou raticidas são substâncias tóxicas pertencentes ao grupo dos pesticidas ou praguicidas, formuladas para o controle de roedores e predadores no ambiente residencial, rural ou industrial (ZUANAZE; ANDRADE, 2011). Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), todos os rodenticidas devem ser registrados e esses compostos são divididos em duas classes e classificadas como de uso profissional e de uso livre. Os rodenticidas legalizados no Brasil incluem os compostos anticoagulantes, enquanto os de uso proibido são utilizados e obtidos de maneira ilegal, sendo representados principalmente pelo ácido monofluoracético (fluoroacetato de sódio, fluoracetamida, composto 1080) e a estricnina. Outros grupos de rodenticidas de uso proibido incluem: sulfato de tálio, brometalina, colecalciferol e alfa-naftil-tiourea (ANTU). O composto aldicarb (popularmente conhecido como “chumbinho”), apesar de ser considerado um praguicida do grupo dos anticolinesterásicos e amplamente empregado na agricultura, é por vezes erroneamente também utilizado como raticida (ANDRADE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; GÓRNIK, 2020).

A intoxicação acidental ou criminosa ocasionada por rodenticidas em animais domésticos, é comumente observada em cães e gatos, e ocasionalmente em outras espécies (SHEAFOR; COUTO, 1999; MEROLA, 2002; MURPHY, 2002; ANDRADE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012). Muitos desses rodenticidas são utilizados de maneira indiscriminada e podem ser facilmente encontrados. Além disso, frequentemente eles apresentam a dose tóxica e letal próximas (ZUANAZE; ANDRADE, 2011). A seguir estão descritos os aspectos de alguns dos principais rodenticidas relacionados a intoxicações em animais.

Rodenticidas Anticoagulantes

São os principais agentes utilizados no Brasil para o controle de roedores. Alguns deles têm comercialização liberada em lojas, agropecuárias e mercados. Porém, existem os rodenticidas anticoagulantes de uso profissional, potencialmente mais tóxicos. Nos casos de intoxicações em animais ou humanos, a evolução é menos aguda em comparação com os demais rodenticidas e esses compostos possuem antídoto para o tratamento que é a vitamina K. No entanto, têm efeito residual no organismo e sua ação toxicológica pode persistir por vários dias (ZUANAZE; ANDRADE, 2011). Os rodenticidas anticoagulantes são divididos em compostos cumarínicos (hidroxicumarínicos e dicumarínicos) e indandiônicos, sendo os

derivados da cumarina o grupo mais utilizado atualmente. Os compostos anticoagulantes são categorizados em dois grupos: primeira geração (exemplos: varfarina, dicumarol, cumaclor, pindona, clorfacinona e valona), no qual são necessárias repetidas doses para causar intoxicação e morte dos roedores; e segunda geração (exemplos: brodifacum, bromadiolona, defenacum e difaciona), sendo que uma única dose é letal e a retenção é prolongada no organismo. Nas intoxicações, é importante saber se o composto é de primeira ou segunda geração, pois pode influenciar na gravidade do acidente e no tratamento com a vitamina K (SAKATE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; GÓRNIAC, 2020).

As exposições normalmente ocorrem via oral e os cães e gatos também podem se intoxicar consumindo ratos contaminados. De maneira geral, a dose tóxica única via oral nas diferentes espécies de animais varia de 0,25 a 150 mg/kg e depende, principalmente, do tipo de composto exposto (primeira ou segunda geração) e a espécie envolvida, sendo o composto brodifacum (segunda geração) considerado o mais tóxico para cães (dose 0,25-1mg/kg). A absorção dos rodenticidas anticoagulantes é elevada e após 12 horas da ingestão pode alcançar o pico plasmático máximo, porém tem distribuição lenta. A metabolização é hepática, via oxidases de função mista, e a excreção é renal. Esses compostos podem ser excretados também no leite e atravessar a placenta (SAKATE, 2008). Há vários fatores que interferem na toxicidade dos cumarínicos e indandionas, que incluem: espécie animal envolvida, no qual ruminantes são mais resistentes em relação a cães, pois as bactérias ruminais degradam parcialmente esses compostos; idade, sendo os animais jovens mais suscetíveis; estado de saúde; disponibilidade biológica da vitamina K pela síntese bacteriana; síntese ou catabolismo de protrombina; e afinidade receptor-cumarínico no seu local de ação (SAKATE, 2008; GÓRNIAC, 2020).

Os rodenticidas anticoagulantes agem inibindo, principalmente, a enzima vitamina K₁ epóxi-redutase nos hepatócitos, que é responsável pela conversão da vitamina K₁ inativa, proveniente principalmente da dieta, em vitamina K₁ ativa (hidroquinona). Esta é essencial para a ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, além de fatores antitrombóticos. A carboxilação dos fatores de coagulação e antitrombóticos é catalisada pela enzima carboxilase e esta reação química também necessita de um cofator, que é representado pela hidroquinona presente na vitamina K₁ ativada. Os fatores de coagulação inativados não terão efeito sobre a cascata de coagulação nas vias extrínseca, intrínseca e comum, impedindo o processo de coagulação sanguínea. Os rodenticidas anticoagulantes também induzem fragilidade capilar

(MEROLA, 2002; MURPHY, 2002; SAKATE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012; GÓRNIAC, 2020).

Os sinais clínicos da intoxicação pelos rodenticidas desse grupo são caracterizados por distúrbios hemorrágicos, que normalmente iniciam 2 a 5 dias após a ingestão. As manifestações ocorrem pelas alterações nos fatores de coagulação e também por fragilidade capilar, aumento da permeabilidade vascular e diminuição da agregação plaquetária. As manifestações clínicas principais incluem hemorragias cutâneas, epistaxe, hemorragias gengivais, hematêmese, melena, hemorragias intraoculares e conjuntival e palidez das mucosas. Nos exames laboratoriais, observa-se elevação no tempo de coagulação (TC), tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Na necropsia, visualizam-se alterações hemorrágicas nas mucosas, pele e subcutâneo, hemorragias em diferentes órgãos como coração, encéfalo, pulmão, rins, fígado e presença de sangue livre na cavidade abdominal (hemoperitônio) e/ou torácica (hemotórax). O conteúdo do estômago e intestinos apresentam-se vermelhos escuros. O diagnóstico é baseado nos dados epidemiológicos, clínicos, achados de necropsia, toxicológicos e boa resposta do animal ao tratamento com vitamina K₁ (fitonadiona). As amostras biológicas recomendadas para análise toxicológica incluem conteúdo gástrico, fígado, sangue e urina (SHEAFOR; COUTO, 1999; MEROLA, 2002; MURPHY, 2002; SAKATE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012; GÓRNIAC, 2020). Estudo recente sugere a detecção dos compostos anticoagulantes nas fezes de cães (SELJETUN *et al.*, 2020).

O tratamento sintomático e de suporte deve ser sempre realizado. O tratamento específico inclui o uso da vitamina K₁ (fitonadiona) via subcutânea ou intramuscular com aplicação lenta e a duração irá depender do tipo de rodenticida anticoagulante exposto. Para raticidas de primeira geração, recomenda-se doses diárias durante cinco a sete dias. No caso de exposição com rodenticidas de segunda geração, o tratamento deve ser prolongado por 21 a 28 dias. Quando não é possível identificar o composto (primeira ou segunda geração), preconiza-se o tratamento com a vitamina K₁ por dez dias, aguardar 36 horas e realizar o teste de protrombina. Se o teste estiver dentro dos valores de referência, o tratamento pode ser suspenso (SAKATE, 2008; GÓRNIAC, 2020).

Carbamato (“chumbinho”)

Os organofosforados (OPs) e os carbamatos são agentes anticolinesterásicos utilizados como inseticidas agrícolas, domésticos e de uso veterinário (ANDRADE, 2011). Os principais

organofosforados incluem triclorfon, fention, coumafós, diazinon, malation, diclorvós e clorpirifós, os quais possuem toxicidade moderada a alta. Já os carbamatos mais comuns são o carbaril ou metilcarbamato, propoxur e aldicarb (ANDRADE, 2008; ANDRADE, 2011; GUPTA; MILATOVIC, 2012; SPINOSA, 2020). Dentre os carbamatos, destaca-se o aldicarb, produto altamente tóxico utilizado em atividades agrícolas e conhecido popularmente como “chumbinho”, por ser encontrado na forma de grânulos esféricos na cor de chumbo ou azul escuro. Esse produto é ilegal, sendo frequentemente utilizado como rodenticida de forma errônea e em intoxicações criminosas, principalmente, em pequenos animais. Muitas vezes o aldicarb é associado a outros raticidas no extermínio de animais (ANDRADE, 2008; ANDRADE, 2011; SPINOSA, 2020).

Esses compostos são lipossolúveis, absorvidos via oral, respiratória ou dérmica e distribuídos pela corrente sanguínea para o organismo. Em alguns casos, podem atravessar a barreira hematoencefálica e placentária. A biotransformação é hepática e utiliza a rota do citocromo P450, sendo eliminado pelos rins e fezes (MELO *et al.*, 2002; ANDRADE, 2008; ANDRADE, 2011; GUPTA; MILATOVIC, 2012; SPINOSA, 2020). O mecanismo de ação dessas substâncias é a partir da inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE), presentes nas sinapses colinérgicas, o que resulta em acúmulo de acetilcolina. Conseqüentemente, há estímulo excessivo dos receptores nicotínicos, muscarínicos e do sistema nervoso central (SNC). A enzima possui dois sítios ativos: aniônico e esterásico. Os OPs ocupam apenas o sítio esterásico da enzima AChE, enquanto os carbamatos interagem com ambos os sítios. Outra diferença inclui que os pesticidas OPs se ligam de modo irreversível, enquanto que os carbamatos inibem a AChE de forma reversível. Entretanto, no caso do aldicarb, os efeitos não são facilmente reversíveis, sendo os casos mais graves, agudos e fatais. Além da acetilcolinesterase, os organofosforados e carbamatos podem inibir outras colinesterases, como pseudocolinesterases e a enzima esterase neuropática-alvo (responsável pelo quadro de neuropatia tardia) (ANDRADE, 2008; GUPTA; MILATOVIC, 2012; SPINOSA, 2020).

Em relação à dose tóxica, pesquisas em camundongos indicam uma dose letal média (DL50) entre 0,6 e 1 mg/kg para o carbamato aldicarb (ANDRADE, 2011). Os sinais clínicos dependerão da dose, formulação e rota de exposição. Em situações de ingestão acentuada, as manifestações tendem a aparecer de 15 minutos a uma hora após contato e o animal pode evoluir para a morte em 30 minutos. Nos casos de exposição dérmica, os sinais podem levar de 12 a 24 horas ou tempo superior para manifestação clínica da toxicose (GUPTA;

MILATOVIC, 2012). As alterações clínicas podem ser divididas em sinais muscarínicos, que incluem sudorese, salivação, lacrimejamento, diarreia, incontinência urinária, anorexia, tosse, dispnéia, angústia respiratória, bradicardia, dor abdominal, êmese e miose, os quais são predominantes nos acidentes com carbamatos; sinais nicotínicos, que podem seguir os sinais muscarínicos e incluem tremores generalizados, fraqueza, parestesia, paralisia e ataxia, os quais são predominantes nos acidentes com organofosforados; e sinais do sistema nervoso central, decorrentes do acúmulo de acetilcolina em receptores colinérgicos no SNC, sendo caracterizados por inquietação, ansiedade, hiperatividade e convulsão. A morte ocorre por insuficiência respiratória, pela depressão do centro respiratório ou por secreções brônquicas excessivas e paralisia do diafragma. Raramente pode ser observado quadro de neuropatia tardia, provocada por alguns organofosforados (leptofós, triclofon e clorpirifós). Os sinais ocorrem aproximadamente entre sete a 21 dias após a exposição (MELO *et al.*, 2002; ANDRADE, 2008; ANDRADE, 2011; GUPTA; MILATOVIC, 2012; SPINOSA, 2020).

Não são observadas alterações específicas na necropsia e exame histopatológico (SPINOSA, 2020). O diagnóstico é feito pelo histórico de exposição às substâncias tóxicas, pelo quadro clínico, ausência de lesões morfológicas, dosagem da atividade da enzima acetilcolinesterase e análise toxicológica por cromatografia. Entretanto, para carbamatos a dosagem da enzima pode não ser conclusiva, porque o composto é rapidamente absorvido e degradado e a inibição da acetilcolinesterase é transitória e mais fraca. Na necropsia de alguns animais intoxicados por aldicarb, podem ser constatados grânulos na cor de chumbo ou azul-escuro em meio ao conteúdo gástrico, mas esse não é um achado conclusivo. Dessa forma, deve ser realizado o exame toxicológico através da mensuração desses compostos no conteúdo do estômago e fragmentos de órgãos, como fígado, rim e pele (MELO *et al.*, 2002; ANDRADE, 2008; ANDRADE, 2011; GUPTA; MILATOVIC, 2012; SPINOSA, 2008).

A conduta terapêutica consiste além do tratamento de suporte e de descontaminação, na administração de sulfato de atropina, que é considerada o antídoto para as intoxicações por OPs e carbamatos. A atropina age como antagonista competitivo da acetilcolina e interage com os receptores muscarínicos, impedindo a ocupação de acetilcolina, e, conseqüentemente, seus efeitos. A dose inicial varia entre 0,1 mg/kg e 0,5 mg/kg, sendo que $\frac{1}{4}$ da dose deve ser administrada intravenosa (IV) e o restante intramuscular (IM) ou subcutânea (SC). Nos acidentes por OPs, é orientado o uso de oximas, a exemplo do 2-PAM (pralidoxima), de modo a deslocar o OP da AChE e, por conseguinte, reativar a enzima (ANDRADE, 2008; ANDRADE, 2011; GUPTA; MILATOVIC, 2012; SPINOSA, 2020).

Estricnina

É um rodenticida altamente tóxico que possui o uso proibido por lei no Brasil, sendo encontrado apenas clandestinamente. As intoxicações podem ser acidentais (ingestão do produto ou de roedores) ou criminosas e quase sempre são fatais (MELO *et al.*, 2002; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; GÓRNIAC, 2020). A dose tóxica da estricnina depende da espécie animal: gatos 2 mg/kg, cães 0,75 mg/kg, equinos 0,5 mg/kg, bovinos 0,5 mg/kg, suínos 0,5 mg/kg, aves 5 mg/kg e ratos 3 mg/kg. A biotransformação ocorre no fígado e a estricnina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, no qual acumula-se nos rins, fígado, músculo esquelético e sangue (SAKATE, 2008; GÓRNIAC, 2020). Esse pesticida inibe, de forma competitiva e reversível, a ação do neurotransmissor inibitório glicina nas placas motoras. Ocorre a despolarização dos neurônios durante a passagem da condução nervosa, porém não há repolarização, que fica inibida pela ação da estricnina sobre os neurotransmissores inibitórios. Este efeito provoca hipertonicidade dos músculos, principalmente, músculos extensores e músculos respiratórios, o que pode levar a morte do animal (SAKATE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011).

Os primeiros sinais iniciam-se 10 minutos a duas horas após a exposição. Os animais apresentam alterações de comportamento, hipertonicidade dos músculos (tetania), andar rígido, hiperexcitabilidade em respostas à estímulos externos, tremores, mioclonias e convulsões. Na necropsia não há lesões específicas e o diagnóstico é realizado através do histórico clínico e exames toxicológicos (cromatografia em camada delgada e cromatografia líquida de alta performance) de mensuração do agente em conteúdo gástrico, urina e tecidos como o rim e o fígado. O tratamento preconizado é sintomático e de suporte (MELO *et al.*, 2002; SAKATE, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011).

Ácido monofluoracético

O ácido monofluoracético (fluoroacetato de sódio, fluoracetamida ou composto 1080) é um produto altamente tóxico, incolor, inodoro, insípido e hidrossolúvel, sendo utilizado como rodenticida, pois apresenta elevada eficácia. Entretanto, devido ao grande número de acidentes, esse composto foi retirado do mercado no Brasil. As intoxicações podem ocorrer pela ingestão do produto ou através da ingestão de animais mortos envenenados. O ácido monofluoracético tem ocorrência natural em algumas plantas tóxicas no Brasil, como *Palicourea marcgravii*, a qual é conhecida popularmente como erva-de-rato e cafezinho,

sendo a principal planta tóxica relacionada com a morte súbita em bovinos no país (MANOEL, 2008; SAKATE, 2008; GÓRNIAC, 2020).

O ácido monofluoracético é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal, pulmões e pele lesada, sendo as exposições oral e inalatória as rotas mais comuns (MELO *et al.*, 2002; GÓRNIAC, 2020). É transportado no organismo pela corrente sanguínea e se acumula sem predileção por tecido alvo. Sua dose letal média para cães e gatos varia de 0,05 a 1 mg/kg (SAKATE, 2008; MANOEL, 2008). O mecanismo de ação do ácido monofluoracético envolve a inibição do ciclo do ácido cítrico, pois, ao entrar na célula, ele reage com a acetil coenzima A (AcetilCoA) na presença de adenosina-5-trifosfato (ATP) e forma o composto fluoroacetil CoA. Esse, por sua vez, reage com o oxalacetato e a água, formando o fluorocitrato (reação denominada de síntese letal). O fluorocitrato promove a inibição da enzima aconitase, que é responsável pela oxidação do ácido cítrico, resultando no bloqueio do ciclo de Krebs. A consequência disso é a depleção de energia, com acúmulo de citrato e lactato e diminuição do pH sanguíneo. O citrato se combina com o cálcio e pode haver também hipocalcemia (MANOEL, 2008; GÓRNIAC, 2020).

Os sinais clínicos da intoxicação por ácido monofluoracético são peragudos a agudos e são observados normalmente de 30 minutos a poucas horas após a exposição, evoluindo para morte por insuficiência respiratória em 12 horas. A gravidade da intoxicação depende, principalmente, da dose tóxica ingerida e os sinais clínicos são normalmente divididos em cardíacos e neurológicos. Nos cães, as manifestações neurológicas são predominantes e caracterizadas por excitação, irritabilidade, corrida frenética em linha reta, convulsões tônico-clônicas e rigidez muscular, sendo que as convulsões se tornam mais brandas conforme ocorre a exaustão muscular por falta energética. Outros sinais observados em cães incluem aumento da salivação, náusea, vômito, diarreia e micção frequente. Em felinos, a síndrome é nervosa e cardíaca (arritmia, fibrilação e parada ventricular), com menor grau de desorientação (MELO *et al.*, 2002; SAKATE, 2008; GÓRNIAC, 2020).

O diagnóstico é baseado nas alterações clínicas, na patologia clínica e achados toxicológicos. Alterações bioquímicas incluem hiperglicemia, hipocalcemia, aumentos dos níveis séricos de citrato e acidose. Na necropsia os achados morfológicos são inespecíficos. Para o exame toxicológico, recomenda-se a coleta de amostras biológicas como vômito e conteúdo gástrico. O tratamento preconizado é sintomático, uma vez que não há antídoto específico para o produto. Há descrição de sucesso em tratamento utilizando-se uma associação de acetamida a 10% e 5% de dextrose, que deve ser administrada por via

intravenosa na dose de 7 a 10ml/kg em um período de 30 minutos. Após, manter tratamento a cada quatro horas, durante 24 a 48 horas. O prognóstico é desfavorável, pois a morte é rápida (MELO *et al.*, 2002; MANOEL, 2008; SAKATE, 2008; GÓRNIAK, 2020).

As intoxicações por raticidas são consideradas emergências clínicas em pequenos animais, sendo em muitos casos acidentes fatais. Os atendimentos devem ser imediatos e demandam conhecimento técnico para aliar o rápido diagnóstico à conduta adequada. Devido à importância do tema e a frequência de intoxicações ocorridas por rodenticidas em pequenos animais, esse estudo teve como objetivo estabelecer a frequência de ocorrência e abordar os aspectos epidemiológicos e clínicos de acidentes causados por rodenticidas de uso legal ou ilegal em cães e gatos no Rio Grande do Sul no período compreendido entre os anos de 2015 a 2019.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os protocolos de atendimentos clínicos, que acontecem via telefone, de caninos e felinos realizados pelo Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (CIT-RS), com diagnóstico de acidentes por rodenticidas, entre o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019. Foram incluídos neste estudo somente casos em que foi possível determinar o rodenticida envolvido na intoxicação, informação fornecida pelo tutor ou médico veterinário, ou baseada nos sinais clínicos. A coleta dos dados foi realizada pelo sistema PROCERGS-CITonline por meio do software *IBM Cognos Analytics*®2020. Foram obtidos dados relacionados à frequência dos acidentes e informações referentes à epidemiologia e à clínica de cada caso. Os aspectos epidemiológicos incluíram sexo, idade, zona de exposição (rural ou urbana), local de atendimento (domicílio ou clínica veterinária) e tempo decorrido do acidente. Os aspectos clínicos se basearam no histórico relatado pelos clínicos, que constava nos laudos de atendimentos. Foram avaliados os tipos de manifestações clínicas e a gravidade dos acidentes.

3 RESULTADOS

Entre janeiro de 2015 a dezembro de 2019, foram atendidos pelo CIT-RS 282 casos de intoxicação por rodenticidas em cães e gatos, dos quais 265 (94%) foram registrados em cães e 17 (6%) em gatos. Os principais compostos identificados nos acidentes foram os rodenticidas anticoagulantes com 255 casos (90,4%), seguidos por estricnina (17/255; 6%), chumbinho (9/265; 3,2%) e ácido monofluoracético (1/255; 0,3%) (FIGURA 1).

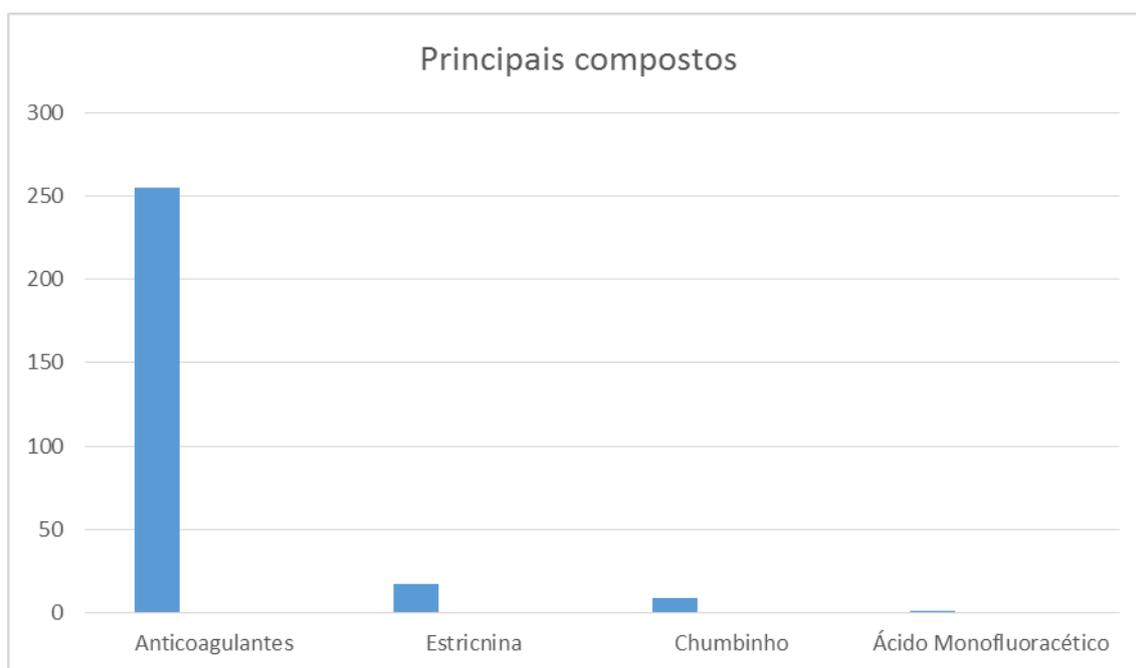


Figura 1 – Principais compostos envolvidos nas intoxicações em cães e gatos.
Fonte: Da autora (2020).

Os casos foram diagnosticados através do histórico de exposição, relatado pelo tutor ou médico veterinário. Em relação aos cães, dos 246 casos (246/265) que incluíram a informação sexo nos protocolos, 134 (54,5%) corresponderam a fêmeas e 112 (45,5%) a machos. A idade dos caninos acometidos foi informada em 75% dos casos (199/265) e variou de inferior a um ano a 14 anos. Desses caninos, 106 (53,3%) apresentaram idades entre 0 e 2 anos, 45 (22,6%) entre 3 a 5 anos, 29 (14,6%) entre 6 e 8 anos, 14 (7%) entre 9 a 11 anos e 5 (2,5%) entre 12 a 14 anos (FIGURA 2).

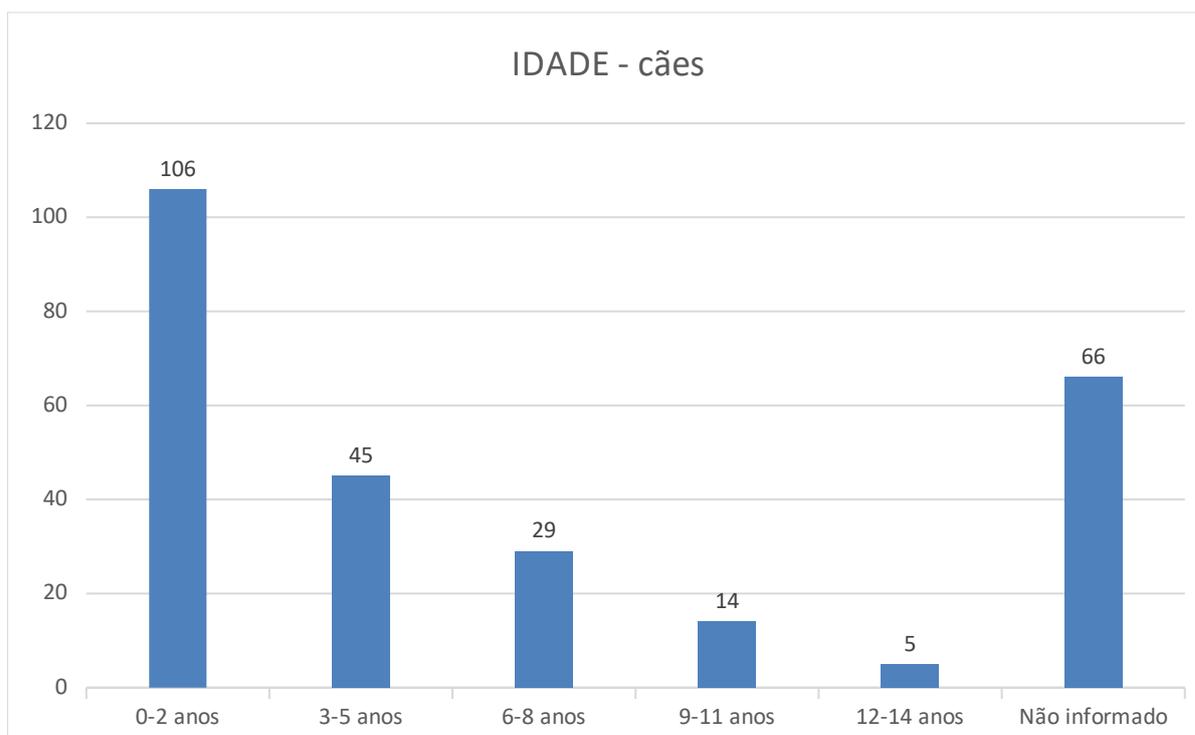


Figura 2 - Distribuição da idade dos cães acometidos por intoxicações com rodenticidas atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.

Fonte: Da autora (2020).

Nos acidentes com felinos, em 15 casos (15/17) a informação referente ao sexo constava nos protocolos, sendo 8 (53,3%) machos e 7 (46,6%) fêmeas. A idade dos felinos foi informada em 14 (14/17) casos e variou de inferior a um ano a oito anos, com a seguinte distribuição: sete (50%) animais apresentaram idade inferior a um ano, dois (14,3%) tinham um ano, quatro (28,6%) apresentavam dois anos e um (7,1%) felino tinha oito anos (FIGURA 3).

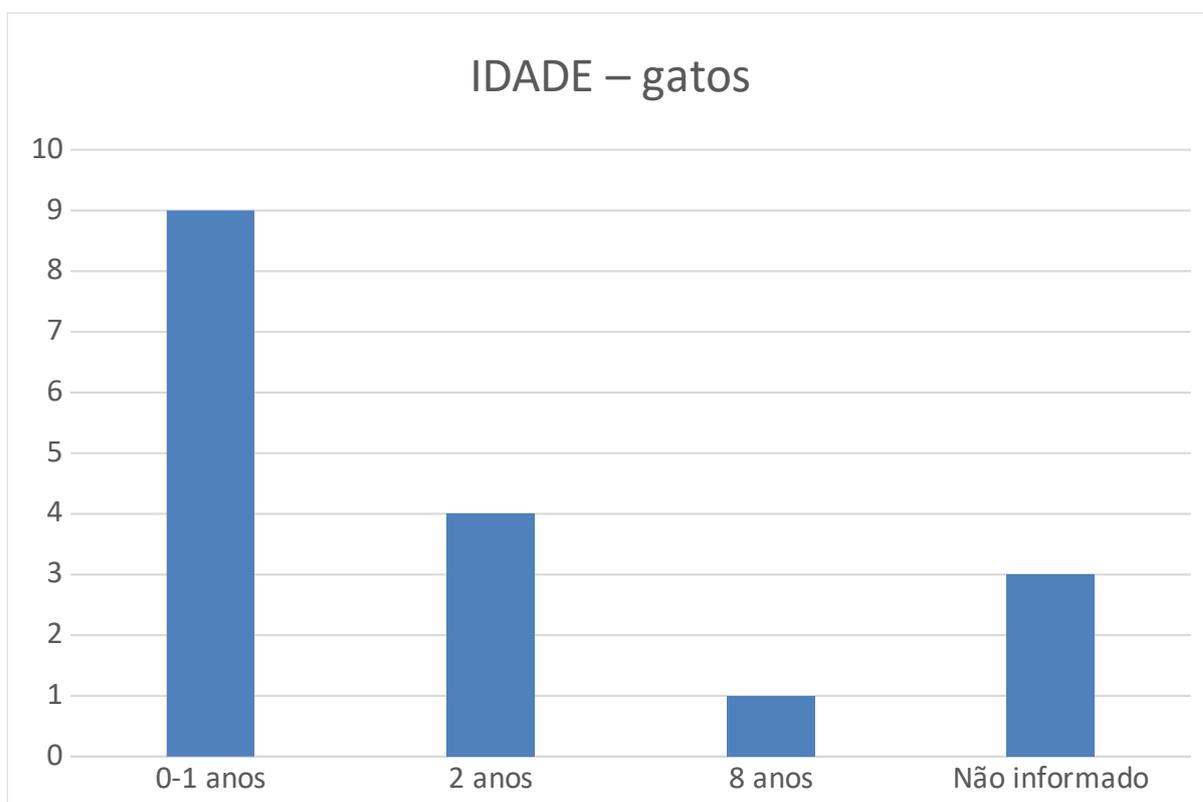


Figura 3 - Distribuição da idade dos gatos acometidos por intoxicações com rodenticidas atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.

Fonte: Da autora (2020).

Dos casos com informações referentes à zona de exposição (277/282), a grande maioria dos acidentes foram observados na zona urbana [270/277 (97,5%)], seguidos pela zona rural (2,5%). A seguir serão descritos os aspectos clínicos dos acidentes com rodenticidas em cães e gatos separados em grupos e por ordem de frequência.

3.1 Rodenticidas Anticoagulantes

Os acidentes com rodenticidas anticoagulantes foram os mais frequentes, totalizando 90,4% dos casos (255/282) durante o período do estudo, sendo 243 (95,3%) casos detectados em cães e 12 (4,7%) em gatos. Os compostos anticoagulantes identificados incluíram, em ordem de frequência: brodifacum (63,1%), bromadiolona (24,3%), difetialona (9,8%), cumatetralil (1,5%), varfarina (0,8%) e flocumafeno (0,4%).

Dos acidentes ocorridos em cães, em 28 casos (28/243) não havia informações referentes ao tempo de exposição com o agente. Nos protocolos remanescentes em que esse dado estava disponível (215/243), a maioria dos cães (141/215) foi atendida precocemente após o contato com o rodenticida. Desses, 83 cães foram atendidos em até 30 minutos (83/215) e 58 cães (58/215) entre 1-3 horas após a exposição, os quais incluíram a maioria dos

cães assintomáticos. O atendimento nos demais foi realizado em até 4-6h em 20 cães (20/215), de 7-10 horas em seis casos (6/215), de 12-24 horas em 32 casos (32/215) e a partir de dois dias em 15 cães (15/243). Ainda, um animal teve exposição crônica e foi atendido após duas semanas de ingestão da substância tóxica (FIGURA 4). A maioria dos registros eram provindos de clínicas veterinárias (174/243), totalizando 71,6% dos casos, enquanto que o restante dos atendimentos (28,4% [69/243]) partiram da residência de tutores.

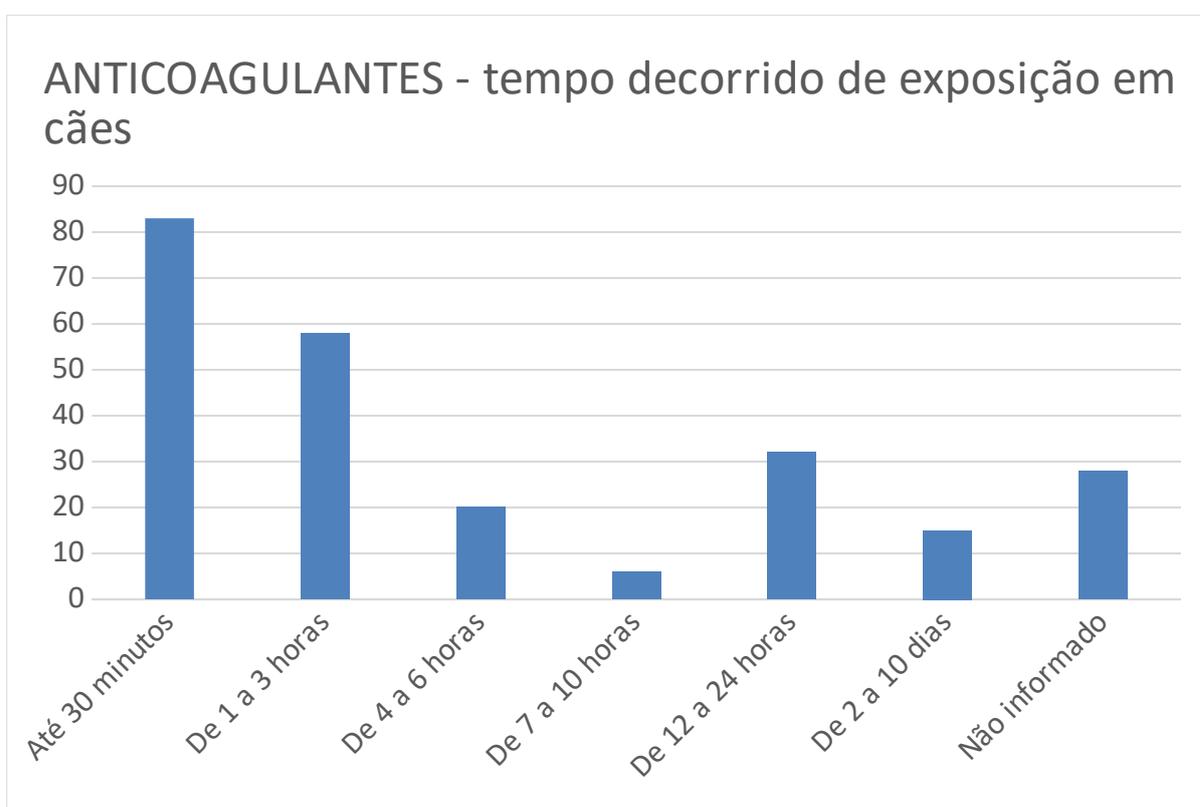


Figura 4 - Tempo decorrido de exposição dos cães acometidos por intoxicações com rodenticidas anticoagulantes atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.

Fonte: Da autora (2020).

As manifestações clínicas da intoxicação por rodenticidas anticoagulantes em cães estavam registradas em 91% dos protocolos (232/255). Entretanto, a maioria dos animais foram assintomáticos (173 [74,6%]). Apesar de a maioria dos animais apresentarem sinais inespecíficos, em 18,6% dos casos (11/59) sinais clínicos sugestivos de distúrbios de coagulação (hemorragias) foram observados. Essas alterações incluíam: hemorragia na pele (sob a forma de petéquias ou hematomas) e mucosas oculares e oral (3/11); presença de sangue na cavidade abdominal e torácica (hemoabdômen e hemotórax) (3/11); urina com coloração escura (hematúria) (2/11); epistaxe (1/11); melena (1/11); e trombocitopenia (1/11). Outros sinais clínicos constatados foram vômito (6/59), mucosas pálidas (2/59), hipotensão

arterial (2/59) e dificuldade respiratória (2/59). Sinais clínicos observados em uma única oportunidade incluíram: sialorreia, diarreia, hipotermia, prostração, anorexia, hipotonia, tremores, convulsão, coma, dor abdominal, midríase, hipertermia, mucosa hiperêmica, desidratação e taquicardia. Em 1,7% (4/243) dos casos, os acidentes foram graves e os cães evoluíram para a morte (FIGURA 5).

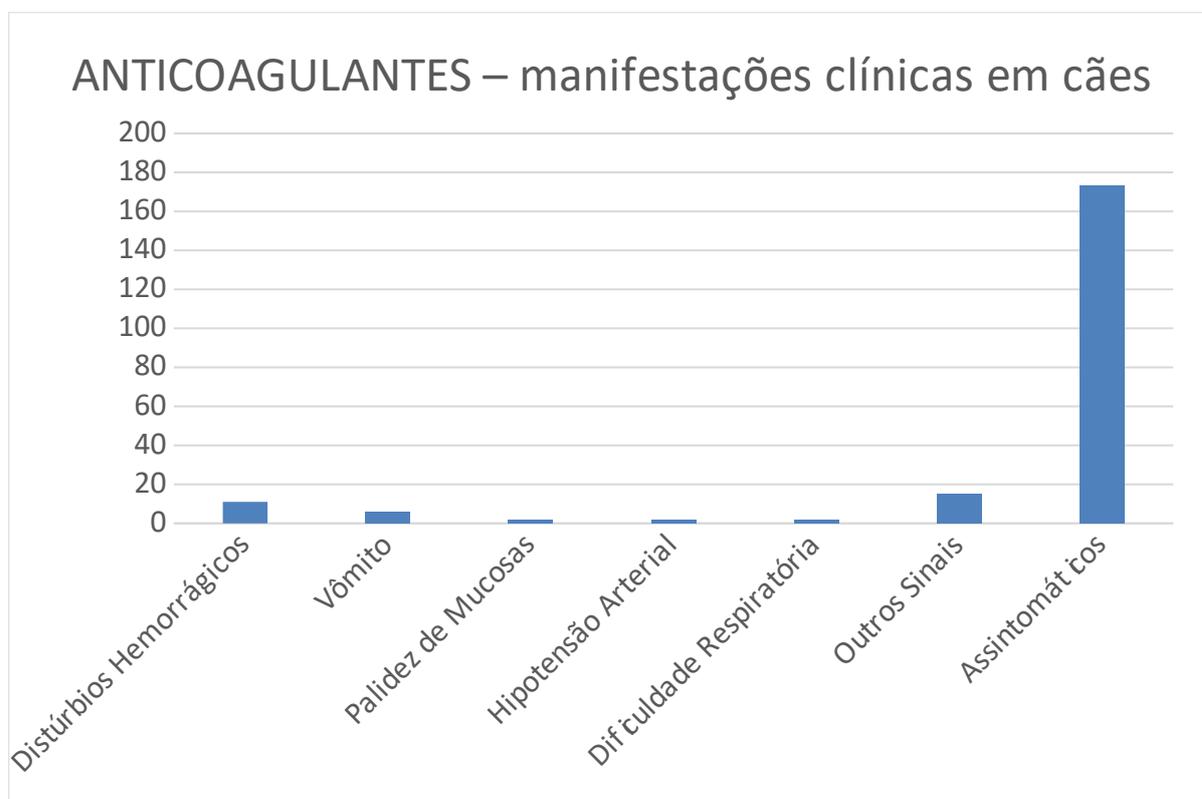


Figura 5 - Distribuição das manifestações clínicas dos cães acometidos por intoxicações com rodenticidas anticoagulantes atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.
Fonte: Da autora (2020).

Dos acidentes ocorridos em gatos, em dois casos (2/12) não havia informações referente ao tempo de exposição com o agente. Nos registros (10/12) em que esse dado estava disponível, atendimentos precoces foram conduzidos em quatro casos, nos quais em um felino (1/10) esse foi realizado em menos de 30 minutos após contato inicial e em três casos (3/10) os atendimentos ocorreram em até uma hora da exposição. Em ambos períodos, esses representaram casos assintomáticos. Os demais registros foram assim distribuídos: um (1/10) felino foi atendido após 24 horas da exposição; três (3/10) após dois dias; um (1/10) após três dias; e um (1/12) após quatro dias da exposição. Os registros de atendimentos mais tardios partiram de clínicas veterinárias, enquanto que nos casos de atendimento em que a ingestão havia ocorrido nas primeiras horas, os proprietários realizaram o contato.

Os sinais clínicos descritos nos gatos foram informados em 91,6% (11/12) dos casos. Desses, 36,4% (4/11) não apresentaram manifestações clínicas. Alterações hemorrágicas estavam presentes em três casos (3/11) e incluíram hemorragias na pele e mucosas (1/3), hematêmese (1/3) e presença de líquido na cavidade torácica, sugestivo de hemotórax (1/3). Vômitos sem a presença de sangue foram constatados em três casos (3/11). Sinais clínicos observados em uma única oportunidade foram: taquicardia, febre, sinais neurológicos (convulsões e incoordenação), hipotermia, sialorreia, prostração e desidratação. Em um caso, o acidente foi grave e o felino morreu (FIGURA 6).

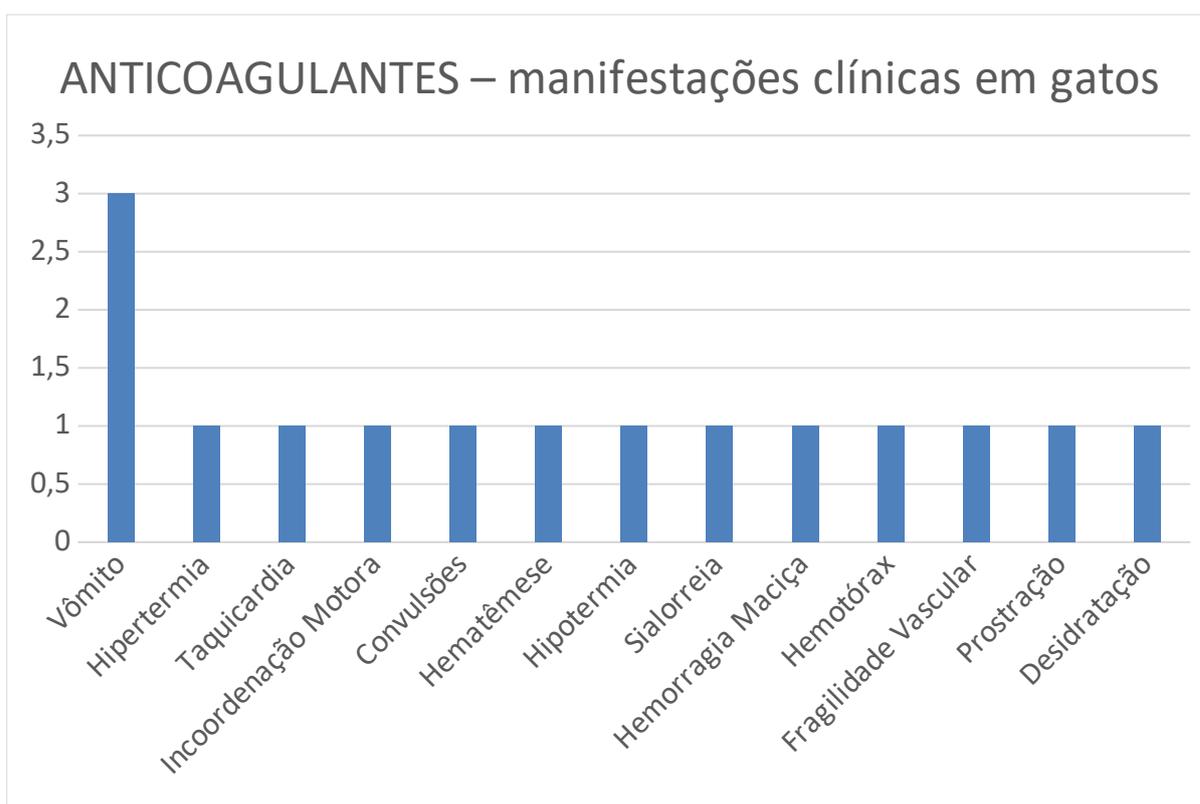


Figura 6 - Distribuição das manifestações clínicas dos gatos acometidos por intoxicações com rodenticidas anticoagulantes atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.

Fonte: Da autora (2020).

3.2 Estricnina

Durante o período do estudo foram detectados 17 casos de intoxicação por estricnina, sendo 13 em cães e 4 em gatos. Nos casos em que o dado de tempo de exposição estava disponível (5/13), esse variou de duas horas a 48 horas. Um canino (1/5) foi atendido duas horas após o contato com a estricnina, em um caso (1/5) a exposição foi de seis horas e em três cães (3/5) ocorreu em mais de dois dias. Nos oito casos remanescentes (8/13) não havia

informações referente ao tempo de exposição com o agente. Todos os atendimentos registrados eram provenientes de clínicas veterinárias.

Em relação às manifestações clínicas registradas em cães (13/13), convulsão foi o sinal clínico mais frequentemente observado em 8 casos (61,5%), seguido por sinais como hipotermia e sialorreia, descritos em 23,1% dos pacientes. Manifestações clínicas de sonolência, diarreia, hipotermia, tetania, vômito, taquipneia, dispneia, ataxia e cianose, foram constatados, separadamente, em 15,4% dos cães. Em 7,7%, observou-se também, isoladamente, hipotensão arterial, nistagmo, midríase, tremores, sangramento anal, opistótono, palidez de mucosas, vocalização e agitação (FIGURA 7). Em 30,8% dos casos (4/13), os acidentes foram graves e os cães evoluíram para a morte.

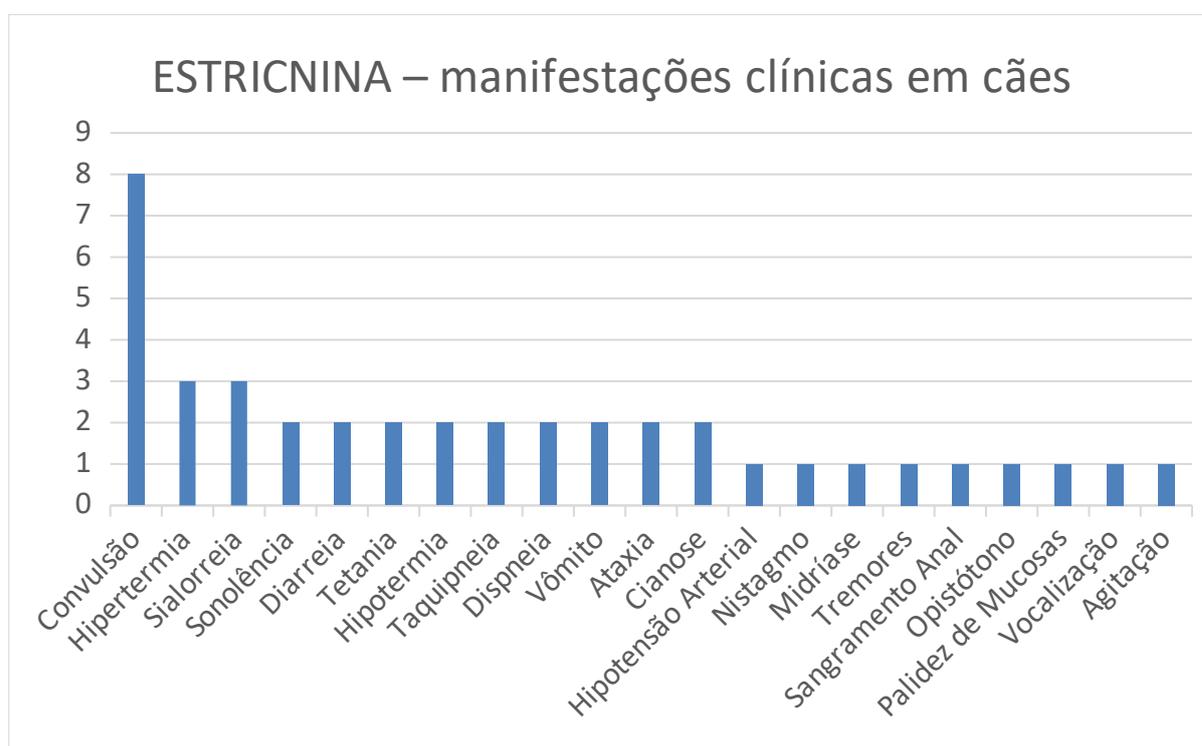


Figura 7 - Distribuição das manifestações clínicas provocadas pela intoxicação por estricnina em cães no estado do Rio Grande, atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS.

Fonte: Da autora (2020).

Nos casos de intoxicação por estricnina em felinos, dois (2/4) não tiveram o tempo de exposição determinado. Em um caso (1/4), os sinais iniciaram em menos de 30 minutos e no outro felino (1/4) após oito horas. Os atendimentos registrados eram provenientes de clínicas veterinárias. Todos os protocolos (4/4) tinham informações referente as manifestações clínicas nos felinos, nos quais a seguinte ordem de frequência dos sinais foi observada: vômitos, mioclonias, dispneia e hipotensão arterial foram detectados ao menos em dois casos, enquanto

que convulsões, diarreia, hipertermia, nistagmo, sialorreia, palidez de mucosas, hiperreflexia, hipotermia, tetania e edema pulmonar estavam presentes em pelo menos um dos felinos, assim como um dos felinos veio a óbito (FIGURA 8).

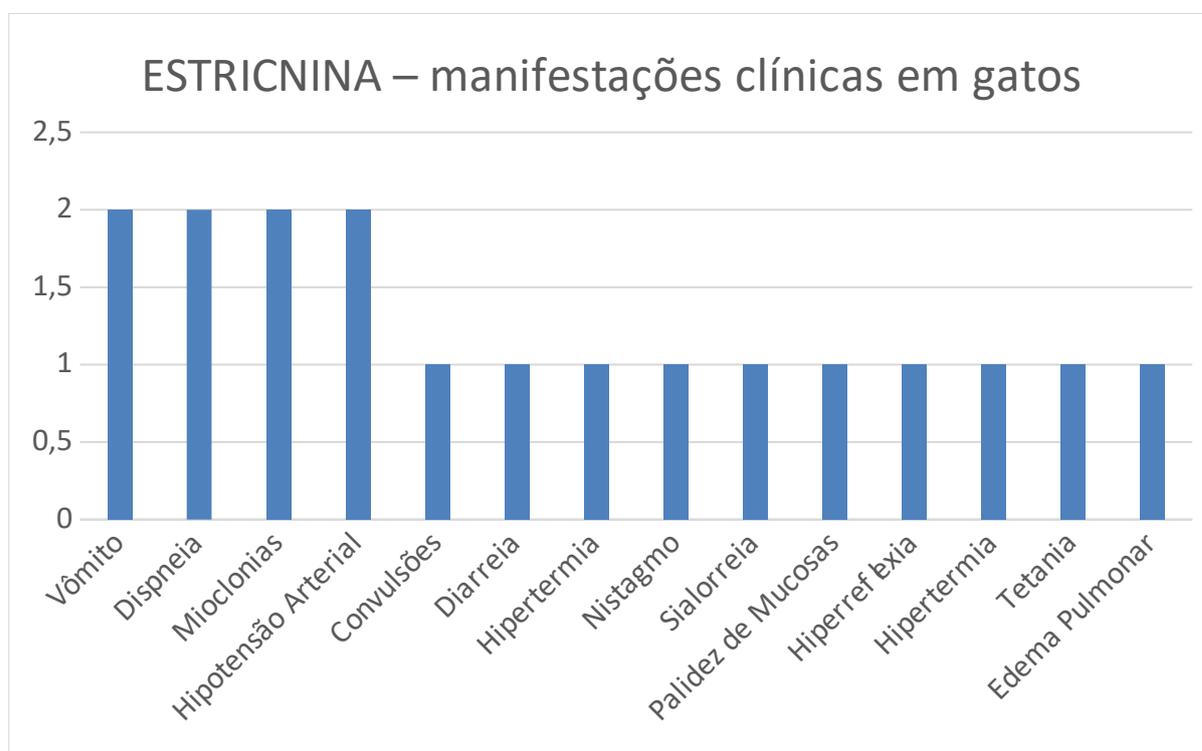


Figura 8 - Distribuição das manifestações clínicas provocadas pela intoxicação por estricnina em gatos atendidos entre 2015 e 2019 pelo CIT-RS

Fonte: Da autora (2020).

3.3 Carbamato ('chumbinho')

Foram atendidos nove casos de intoxicação por carbamatos, sendo o composto identificado com aldicarb ou 'chumbinho', com oito registros em cães e um em gatos. Dos acidentes ocorridos com cães, dois (25%) não tiveram o tempo de exposição informado, dois (25%) casos haviam ocorrido entre uma e duas horas após a ingestão, dois (25%) entre duas e dez horas após a ingestão, um (12,5%) entre 10 horas e três dias e em um caso (12,5%) a intoxicação havia ocorrido há pelo menos três dias. Dos acidentes com caninos, 75% (6/8) dos atendimentos partiram de clínicas veterinárias e 25% (2/8) da residência do proprietário. As manifestações clínicas foram informadas em oito casos (8/8), nos quais os sinais apresentados pelos cães incluíram sialorreia [5/8 (62,5%)], vômito e tremores [3/8 (37,5%)], fraqueza muscular, diarreia e espasmos musculares [2/8 (25%)], e nistagmo, paresia, hipertermia e dispneia [1/8 (12,5%)].

Um caso (1/9) de intoxicação por chumbinho em um felino foi registrado, o qual foi identificado sete dias após a exposição com o agente tóxico. O atendimento partiu da clínica veterinária e o animal apresentou as seguintes manifestações clínicas: ataxia, sialorreia midríase e tremores musculares.

3.4 Ácido Monofluoracético

Foi registrado somente um caso de intoxicação por ácido monofluoracético durante o período de estudo. O animal acometido foi um canino de 4 anos de idade. O animal foi atendido cinco horas após a exposição e o atendimento ocorreu a partir de uma clínica veterinária. As manifestações clínicas incluíram convulsões, sialorreia e vômito.

4 DISCUSSÃO

O diagnóstico da intoxicação por rodenticidas nos caninos e felinos deste estudo baseou-se nos achados epidemiológicos e clínicos, relatados pelos tutores ou médicos veterinários. Embora não tenha sido realizada a análise toxicológica para a detecção dos compostos, o histórico de consumo e as manifestações clínicas são determinantes para o suporte do diagnóstico (MURPHY, 2002).

Os rodenticidas são utilizados mundialmente e a exposição a esses compostos representa riscos para a saúde animal e humana. Dados do relatório anual de atendimento do Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul de 2019, demonstram que os acidentes com rodenticidas estão entre as principais causas de intoxicações em animais, atrás apenas das toxicoses por medicamentos, plantas e produtos de uso veterinário. Entretanto, dependendo da espécie animal e da faixa etária, os rodenticidas apresentam maior destaque (SEBBEN *et al.*, 2019). As intoxicações em pequenos animais são observadas, principalmente, pela via oral e no ambiente doméstico, conforme foi constatado nesse estudo, e isso deve-se ao fato de que a maioria dos cães e gatos vivem domiciliados. Entretanto, animais de estimação que estão em áreas rurais e industriais onde o controle de roedores é frequente, o risco de exposição também é elevado. Nesse trabalho, mais de 90% dos acidentes foi registrado em caninos e mais de 60% eram jovens, não sendo observado predileção por sexo. Dados semelhantes são constatados na literatura (MEROLA 2002; MURPHY, 2002; BINEV *et al.*, 2005; LEFEBVRE *et al.*, 2017) e podem ser atribuídos à natureza inquisitiva dessa faixa etária, associado ao comportamento ativo com exploração do habitat através do olfato. Outros fatores que tornam um potencial risco para cães ingerirem substâncias tóxicas incluem erupção dentária, tédio e mudanças de ambiente (ZUANAZE; ANDRADE, 2011; GÓRNIK, 2020). Embora felinos tenham sido menos acometidos, mais de 90% dos acidentes também foram em gatos jovens, de ambos os sexos e os fatores previamente mencionados possivelmente influenciaram na ingestão da substância tóxica.

À semelhança do que é reportado na literatura (WOODY *et al.*, 1992; MEROLA, 2002; MURPHY, 2002; BINEV *et al.*, 2005; LEFEBVRE *et al.*, 2017), rodenticidas anticoagulantes foi o principal grupo relacionado às intoxicações em cães e gatos nesse estudo. Dentro desse grupo, raticidas de segunda geração representaram a maioria dos compostos expostos, principalmente, brodifacum e a bromadiolona que totalizaram aproximadamente 87% dos agentes. Esses rodenticidas anticoagulantes são recomendados

para controle de roedores em áreas urbanas e rurais, porém casos de intoxicações podem ocorrer quando as substâncias são colocadas incorretamente em áreas de acesso de cães e gatos ou os roedores podem arrastar os compostos para esses locais (MURPHY, 2002). Outra forma de exposição inclui as intoxicações criminosas, observadas comumente com a estricnina e o chumbinho (GÓRNIAK, 2020). Embora esse dado não tenha sido informado, acredita-se que uma parcela dos registros desse estudo foi de forma infratora.

A intoxicação por estricnina, carbamatos (aldicarb ou ‘chumbinho’) e fluoroacetato de sódio foi menos comum. Embora esses compostos sejam considerados extremamente tóxicos e fatais, a frequência inferior provavelmente está relacionada à restrição de acesso e proibição de uso no Brasil, embora sejam comercializados ilegalmente. Apesar de carbamatos, como o aldicarb, serem considerados primordialmente como praguicidas do grupo dos anticolinesterásicos com emprego recomendado previamente na agricultura, ainda assim esses compostos eram utilizados erroneamente como raticidas (ZUANAZE; ANDRADE, 2011; GÓRNIAK, 2020). Essas substâncias, em conjunto com o ácido monofluoracético e estricnina, não são recomendados como raticidas devido aos efeitos rápidos, graves e fatais, além de ausência de antídotos ou antagonistas eficazes para reversão do quadro clínico em casos de intoxicações.

Os sinais clínicos da intoxicação por rodenticidas anticoagulantes são variados, mas, em sua maioria, estão associados a distúrbios de coagulação (MEROLA, 2002; MURPHY, 2002; DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012). No presente estudo, aproximadamente 75% dos casos foram assintomáticos e esse número expressivo está relacionado ao atendimento precoce após a exposição, pois mais de 90% dos animais foram atendidos em até 24 horas. Os cães e gatos foram levados para atendimento pelo fato de terem ingerido o rodenticida, e não pela presença de sinais hemorrágicos. Durante as primeiras 36 a 72 horas após a ingestão do anticoagulante, o paciente geralmente está clinicamente normal, pois os fatores de coagulação se esgotam lentamente (DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012). Os sinais clínicos relacionados a distúrbios de coagulação são visualizados cerca de dois a cinco dias após a exposição ao raticida e devem-se a insuficiência dos fatores de coagulação (MURPHY, 2002; DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012). Essa evolução está de acordo ao observado nesse estudo, uma vez que os animais atendidos com mais de dois dias de exposição apresentaram sinais clínicos caracterizados por alterações hemorrágicas e incluíram, principalmente, hemorragias cutâneas e nas mucosas, presença de líquido na cavidade abdominal e torácica, sugestivos de hemoperitônio e hemotórax, respectivamente, epistaxe, melena e trombocitopenia. Essas

manifestações clínicas são frequentemente descritas nos casos de intoxicações por compostos anticoagulantes (WOODY *et al.*, 1992; SHEAFOR; COUTO, 1999; BINEV *et al.*, 2005; LEFEBVRE *et al.*, 2017) e estão relacionadas com alterações nos fatores de coagulação II, VII, IX e X, fragilidade capilar, aumento da permeabilidade vascular e diminuição da agregação plaquetária. Os rodenticidas anticoagulantes agem inibindo, principalmente, a enzima vitamina K₁ epóxi-redutase nos hepatócitos, que é responsável pela ativação da vitamina K₁ (hidroquinona), a qual é essencial para a ativação dos fatores de coagulação II, VII, IX e X (MEROLA, 2002; MURPHY, 2002; ZUANAZE; ANDRADE, 2011; DECLEMENTI; SOBCZAK, 2012).

Embora a grande maioria dos acidentes nesse estudo tenham sido associados a exposição com rodenticidas anticoagulantes de segunda geração, no qual são considerados mais tóxicos, apenas quatro casos (1,7%) evoluíram para a morte. Se atendido rapidamente, o prognóstico para a intoxicação por rodenticidas anticoagulantes costuma ser favorável, com relatos de taxas de sobrevivência entre 80% a 100% (MURPHY, 2002), como no presente estudo, em que sugere-se que o atendimento precoce e o tratamento em tempo hábil dos animais, fatores que foram determinantes para a baixa frequência de mortalidade. Alguns animais apresentaram sinais clínicos inespecíficos, como vômito, dificuldade respiratória e anorexia. Essas são consideradas manifestações frequentes em casos de intoxicação por raticidas anticoagulantes (SHEAFOR; COUTO, 1999). Entretanto, esses sinais retardam o diagnóstico e o tratamento, o que tornaria o prognóstico mais reservado (MURPHY, 2002).

A intoxicação por estricnina foi a segunda mais comum nesse estudo. Apesar disso, essa toxicose atualmente é menos frequente, pois este é um composto tóxico pouco disponível e encontrado apenas de forma clandestina (ZUANAZE; ANDRADE, 2011). A estricnina é altamente tóxica para mamíferos e parece ser o agente de escolha em casos de envenenamentos intencionais em animais de estimação, uma vez que cães e gatos são particularmente suscetíveis à intoxicação. Entre os pequenos animais, os cães são mais sensíveis (MELO *et al.*, 2002; MANOEL, 2008; ZUANAZE; ANDRADE, 2011), o que pode explicar a frequência de mortes registrada nos atendimentos ser ligeiramente maior em cães (30,8%) do que em gatos (25%). Em um estudo retrospectivo, a mortalidade em cães envenenados com estricnina foi de 60,2% (COWAN; BLAKLEY, 2015). A ocorrência menor de intoxicações em felinos pode estar relacionada com a maior seletividade da espécie e da quantidade ingerida proporcionalmente menor do que a consumida pelo cão (MELO *et al.*, 2002).

Os sinais clínicos observados na intoxicação por estricnina em cães e gatos nesse estudo, foi em sua grande maioria, de caráter neurológico com início peragudo a agudo após a exposição. Convulsão foi a manifestação clínica constatada com maior frequência nas intoxicações em cães (61,5%) e descrita em 25% dos casos em gatos. Normalmente, os sinais clínicos iniciam rapidamente e são observados entre dez minutos e duas horas após a ingestão (MELO *et al.*, 2002; ZUANAZE; ANDRADE, 2011). As convulsões surgem de modo espontâneo, ou, secundariamente, a estímulos luminosos, sonoros e de toque (MANOEL, 2008). Outras manifestações neurológicas observadas incluíram tetania, nistagmo, tremores, midríase, agitação e vocalização, e também são sinais frequentemente observados em casos de intoxicação por estricnina descritos na literatura (MEISER; HAGEDORN, 2002; MELO *et al.*, 2002; ZUANAZE; ANDRADE, 2011). As alterações neurológicas são decorrentes do efeito do antagonismo competitivo e reversível da ação da glicina nas células de Renshaw do sistema nervoso central e, conseqüentemente, os animais recebem estímulos sensoriais excessivos com respostas motoras exageradas (MURPHY, 2002; ZUANAZE; ANDRADE, 2011). Por caracterizar-se, principalmente, com sinais neurológicos, existe uma grande variedade de diagnósticos diferenciais possíveis para a intoxicação por estricnina (MURPHY, 2002), sendo que o diagnóstico clínico é realizado, muitas vezes, de forma presuntiva, uma vez que os animais chegam ao atendimento apresentando os sinais, que iniciam de forma aguda e sem causa definida.

A intoxicação por carbamatos (aldicarb) é semelhante à causada pelos demais praguicidas anticolinesterásicos (organofosforados), mas, por se tratar de um agente extremamente tóxico, tende a iniciar seus efeitos rapidamente (ANDRADE, 2011; GÓRNIK, 2020). Esse aspecto foi observado nos casos atendidos, uma vez que em 50% dos registros em cães o início dos sinais clínicos ocorreu em até duas horas após a exposição ao agente. As manifestações clínicas predominantemente descritas nas intoxicações por carbamatos são decorrentes do acúmulo de acetilcolina e conseqüente estímulo dos receptores muscarínicos, sendo observado, principalmente, sudorese, salivação excessiva, lacrimejamento, diarreia, incontinência urinária, bradicardia, dor abdominal, êmese e miose (ANDRADE, 2011; GÓRNIK, 2020). Sinais clínicos semelhantes aos descritos na literatura, também foram constatados nos cães e gatos nesse estudo. Manifestações de tremores, espasmos, hipermetria, ataxia e midríase, aqui reportados, podem estar relacionadas aos efeitos nicotínicos e ao nível do sistema nervoso central, e também são frequentemente observados nos acidentes com agentes anticolinesterásicos (ANDRADE, 2011; GÓRNIK,

2020). Em felinos é comum a ocorrência de sialorreia e tremores musculares (GÓRNIAK, 2020), o que foi observado no único caso atendido nesse estudo.

A intoxicação por ácido monofluoracético foi registrado em apenas um canino. Esse é um composto altamente tóxico e devido ao grande número de acidentes foi retirado do mercado no Brasil (GÓRNIAK, 2020). Com isso, os casos de intoxicações são incomuns em animais conforme registrado nesse trabalho. Entretanto, quando ocorrem as intoxicações, as manifestações clínicas são rápidas e fatais com início entre 30 minutos e duas horas após a exposição (ANDRADE, 2011; GÓRNIAK, 2020). No caso registrado, o cão foi atendido cinco horas após a exposição ao composto e apresentava sinais de convulsões, êmese e sialorreia. Em caninos, as manifestações neurológicas são predominantes, enquanto que na espécie felina a síndrome é nervosa e cardíaca (arritmia, fibrilação e parada ventricular) (MELO *et al.*, 2002; SAKATE, 2008; GÓRNIAK, 2020).

O diagnóstico das intoxicações foi obtido com base nos dados informados pelos tutores, que indicavam ter visto os animais ingerindo o produto ou encontrado restos mastigados nas dependências do animal. Conforme dados da literatura, a conversa com o proprietário do animal intoxicado é fundamental para se obter informações sobre a origem da intoxicação, o estado geral prévio do animal e a tomada ou não de medidas de descontaminação antes da chegada do paciente ao atendimento veterinário (MANOEL, 2008). Além dos dados fornecidos pelos tutores, os sinais clínicos apresentados são responsáveis por encaminhar o raciocínio do médico veterinário, sendo que as intoxicações por raticidas anticoagulantes, estriçnina, carbamato ('chumbinho') e fluoroacetato de sódio devem fazer parte do diagnóstico diferencial em caso de sinais hemorrágicos ou neurológicos. O conhecimento dos mecanismo e locais de ação dos agentes intoxicantes também facilita o diagnóstico e consequente tratamento das intoxicações (MANOEL, 2008).

5 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados permitem concluir que intoxicações por rodenticidas aconteceram significativamente com maior frequência em cães em comparação aos felinos, não havendo predileção por sexo. Cães com até dois anos de idade foi a faixa etária mais frequentemente acometida. Aspectos semelhantes foram observados em felinos, com a distribuição da maioria dos acidentes em animais com até um ano de idade. Os acidentes com rodenticidas em cães e gatos ocorreram majoritariamente em zona urbana.

Os principais compostos envolvidos nas intoxicações foram os rodenticidas anticoagulantes, sendo representados, em ordem de frequência: brodifacum, bromadiolona, difetialona, cumatetralil, varfarina e flocumafeno. Outros compostos identificados em menor número incluíram: estricnina, carbamato aldicarb (chumbinho) e ácido monofluoracético.

Nos casos de intoxicação por raticidas anticoagulantes, as principais manifestações clínicas apresentadas foram distúrbios hemorrágicos com evolução aguda ou subaguda. Já nos casos de intoxicação por estricnina, chumbinho e ácido monofluoracético, as manifestações foram majoritariamente neurológicas. Para o diagnóstico dessas intoxicações, é fundamental a associação de dados epidemiológicos, clínicos e toxicológicos, quando possível.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S.F. Inseticidas e praguicidas. In: NOGUEIRA, R.M.B; ANDRADE, S.F. **Manual de Toxicologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2011. p. 112-141.
- ANDRADE, S.F. Parasiticidas, inseticidas e pesticidas. In: ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 631-645.
- BINEV, R.; PETKOV, P.; RUSENOV, A. Intoxication with anticoagulant rodenticide bromadiolone in a dog - a case report. **Veterinarski Arhiv**, p. 273-282, 2005.
- COWAN, V.E., BLAKLEY, B.R. A retrospective study of canine strychnine poisonings from 1998 to 2013 in Western Canada. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 56, p. 587-590, 2015.
- DECLEMENTI, C.; SOBCZAK, B.R. Common rodenticide toxicoses in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, n. 2, p. 1027-1038, 2012.
- GÓRNIAK, S.L. Raticidas. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 2 ed. Barueri: Manole, 2020. p. 215-224.
- GUPTA, R.C.; MILATOVIC, D. Organophosphates and carbamates. In: GUPTA, R.C. **Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles**. 2nd ed. Cambridge: Academic Press, 2012. p. 573-585.
- LEFEBVRE, S.; FOUREL, I.; QUEFFÉLEC, S.; VODOVAR, D.; MEGARBANE, B.; BENOIT, E.; SIGURET, V.; LATTARD, V. Poisoning by anticoagulant rodenticides in humans and animals: causes and consequences. **Poisoning - From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis**, 2017.
- MANOEL, C.S. Como lidar com os principais agentes intoxicantes na rotina do atendimento emergencial de pequenos animais. In: SANTOS, M.M.; FRAGATA, F.S., **Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais: Bases Para o Atendimento Hospitalar**. São Paulo: Roca, 2008, p. 492-517.
- MEISER, H.; HAGEDORN, H-W. Atypical time course of clinical signs in a dog poisoned by strychnine. **The Veterinary Record**, v. 151, p. 21-24, 2002.
- MELO, M.M.; OLIVEIRA, N.J.F.; LAGO, L.A. Intoxicações causadas por pesticidas em cães e gatos. Parte I: organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretroides. **Revista de Educação Continuada - CRMV-SP**, v. 5, p. 188-195, 2002.
- MEROLA, V. Anticoagulant rodenticides: deadly for pests, dangerous for pets (toxicology brief). **Veterinary Medicine**, p. 716-721, 2002.
- MURPHY, M.J. Rodenticides. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 32, n. 2, p. 469-484, 2002.

SAKATE, M. Rodenticidas. In: ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 616-624.

SEBBEN, V.C.; LESSA, C.A.S.; SANTOS, J.A.M.; MATOS, L.M.; FAGUNDES, R.S. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul - Relatório Anual de Atendimento, 2019. Disponível em:
<https://drive.google.com/file/d/1bA49pURLLZeGRxk4vkCQbXjZ_OttTRIH/view>.

SELJETUN, K.O.; VINDENES, V.; ØIESTAD, E.L., BROCHMANN, G.; ELIN ELIASSEN, E.; MOE, L. Determination of anticoagulant rodenticides in faeces of exposed dogs and in a healthy dog population. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 62, n. 30, p. 1-9, 2020.

SHEAFOR, S.E.; COUTO, C.G. Anticoagulant rodenticide toxicity in 21 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.35, p. 38-46, 1999.

SPINOSA, H. S. Organofosforados e carbamatos. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; PALERMO-NETO, J. **Toxicologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 2 ed. Barueri: Manole, 2020. p. 180-188.

WOODY, B.J.; MURPHY, M.J.; RAY, A.C.; GREEN, R.A. Coagulopathic effects and therapy of brodifacoum toxicosis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 6, n. 1, p. 23-28, 1992.

ZUANAZE, R.C.; ANDRADE, S.F. Rodenticidas. In: NOGUEIRA, R.M.B; ANDRADE, S.F. **Manual de Toxicologia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2011. p. 172-194.