



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

ENVENENAMENTO POR PARAQUAT EM CÃES E GATOS

Ana Rita Santos Pires

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Vogais:

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Dr.<sup>a</sup> Ângela Paula Neves Martins

ORIENTADOR

Dr.<sup>a</sup> Ângela Paula Neves Martins

CO-ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2009

LISBOA

---









UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

ENVENENAMENTO POR PARAQUAT EM CÃES E GATOS

Ana Rita Santos Pires

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva Moreira

Vogais:

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

Dr.<sup>a</sup> Ângela Paula Neves Martins

ORIENTADOR

Dr.<sup>a</sup> Ângela Paula Neves Martins

CO-ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

2009

LISBOA

---

## **AGRADECIMENTOS**

Quero começar por agradecer à Dr.<sup>a</sup> Ângela Martins por toda a colaboração, paciência, carinho e empenho que demonstrou ter para comigo durante os 8 meses em que estive com ela. Mostrou-me que ser veterinária implica espírito de sacrifício e uma grande dedicação aos nossos amigos de quatro patas. Aprender com a Dr.<sup>a</sup> Ângela, foi para mim não só uma excelente experiência profissional, mas também enriquecedora pela energia que transmite e pelo amor demonstrado à profissão que exerce. Carinho esse que transmite e contagia, não só aos seus colaboradores, mas também aos seu clientes.

Ao professor Doutor José Henrique Correia pela sua co-orientação em especial pela calma transmitida e bons conselhos. E à professora Doutora Anabela Moreira pela ajuda prestada.

A toda a equipa do hospital o meu agradecimento pelo companheirismo e apoio durante o período de estágio.

Esta dissertação foi elaborada com a preciosa ajuda do Dr. Pedro Azarinho da clínica Vet R'in área, da Dr.<sup>a</sup> Ana Coutilde da SOS VET, da Dr.<sup>a</sup> Graça Simões da clínica veterinária de Santana e em especial atenção ao Dr. Luís Filipe Carvalho da clínica Veterinária da Marinha, pois sem eles teria sido difícil recolher tantos casos clínicos.

Agradeço ao Dr. Ricardo Brandão que, sempre prestável, me elucidou sobre o funcionamento do Programa Antídoto e sobre a epidemiologia em Espanha e Portugal.

À Dr.<sup>a</sup> Gabriela Assis do LNIV e à Prof. Dr.<sup>a</sup> Maria João Silva do Instituto Ricardo Jorge pela ajuda prestada nos métodos de diagnósticos, assim como à minha amiga Sandra Machado por me esclarecer sempre com tanta paciência todas as minhas dúvidas nesta área.

Um especial reconhecimento à minha família e amigos pelo apoio, ajuda e motivação dados.



## RESUMO

### Envenenamento por Paraquat em Cães e Gatos

O Paraquat é um herbicida da família dos bipiridílio, sendo um dos três mais usados a nível mundial. É aplicado na agricultura tendo a vantagem de evitar a erosão dos solos por não atacar as raízes.

Desde que aplicado correctamente o paraquat é considerado moderadamente tóxico pela Environmental Protection Agency e Joint Meeting Pesticide Residues, no entanto, vários casos fatais de envenenamento por ingestão foram relatados, quer em pessoas, quer em animais. O órgão mais lesado, nestes casos de envenenamento sistémico, é o pulmão.

Apenas cerca de 20% do Paraquat ingerido é absorvido; a porção absorvida não é metabolizada e acaba por ser eliminada rapidamente pelo rim (90% em 72 horas).

No início surgem sintomas gastrointestinais e por vezes uma insuficiência renal aguda, terminando com sintomas respiratórios. Em casos graves de envenenamento por paraquat pode aparecer sintomatologia neurológica.

No pulmão ocorre destruição dos pneumócitos tipo I e II, edema intra-alveolar, resposta inflamatória exuberante e posterior fibrose pulmonar. A morte surge por insuficiência multi-sistémica ou por insuficiência respiratória.

Durante o estágio curricular acompanhou-se cinco casos de suspeita de envenenamento por paraquat, quatro cães e um gato. Relata-se adicionalmente outros casos ocorridos anteriormente ou relativos a outra clínica, perfazendo um total de treze casos clínicos. Três casos foram acidentais, podendo os outros dez ter sido acidentais ou intencionais.

Os sintomas iniciais foram prostração, vômito, anorexia e diarreia, evoluindo para taquipneia, dispneia e por vezes tosse. Os animais radiografados apresentaram um padrão brônquico, alveolar e/ou intersticial. O tratamento seguido nos cinco casos clínicos observados consistiu no uso de fluidoterapia, antieméticos, antiácidos e antibióticos. Em dois casos recorreu-se a corticoterapia. Dos treze animais, seis acabaram por morrer.

Em nenhum dos casos apresentados foi confirmado a existência de envenenamento por paraquat, pois já tinha passado demasiado tempo para conseguir isolá-lo a partir de amostras biológicas, tendo sido apenas possível um diagnóstico com base no quadro clínico.

**Palavras chave:** Paraquat, Envenenamento, Cão e Gato.





# ABSTRACT

## Paraquat Poisoning in Dogs and Cats

Paraquat is an herbicide from the bipyridylium family, being one of the three most used worldwide. It is used in agriculture, having the advantage of avoiding soil erosion, as it doesn't attach the roots.

As long as it is correctly used, paraquat is considered moderated toxic by the Environmental Protection Agency and by the Joint Meeting Pesticide Residues, however, several fatal poisoning cases were reported, either in man or animals. The organ most affected, in this cases of systemic poisoning, is the lung.

Only about 20% of the ingested Paraquat is absorbed, this portion is not metabolized and is quickly eliminated by the kidney (92% in 72 hours).

In the beginning gastrointestinal symptoms appear and sometimes an acute renal insufficiency, terminating with respiratory symptoms. In severe cases of Paraquat Poisoning neurologic symptoms can appear.

In the lung, there is destruction of pneumócites I and II, intra-alveolar edema, large inflammatory response and lately pulmonary fibrosis. Death comes by general organic failure or respiratory insufficiency.

During the probation, five paraquat poisoning suspects were followed, four dogs and one cat. Earlier suspicious cases of poisoning or relative to other clinic were added, in a total of thirteen cases that will be presented. Three cases were accidental and the other ten could have been accidental or not.

The initial symptoms were prostration, vomit, anorexia and diarrhea, developing to tachypnea, dyspnea and some times cough. The radiographic examination presented a bronquic, alveolar and/or interstitial pattern. The treatments used in the five clinical cases observed were fluidotherapy, anti-emetics, anti-acids and antibiotics. In two cases corticosteroids were used. Six of the total of thirteen animals, died or were eutanasiated.

In none of the presented cases paraquat poisoning was confirmed, as too much time had passed to isolate it from biological samples. Only a diagnosis based on the clinical presentation of the animals was possible.

**Key Word:** Paraquat, Poisoning, Companion Animals, Clinical Cases.



# ÍNDICE

Índice de Tabelas	ix
Índice de Quadros	x
Índice de Gráficos	xi
Índice de Figuras	xi
Lista de Abreviaturas	xiii
<b>CAPITULO I: Casuística observada durante o estágio curricular</b>	<b>1</b>
<b>CAPITULO II: Revisão bibliográfica em envenenamentos por Paraquat*</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>3</b>
<b>2. PREVALÊNCIA DE CASOS REGISTRADOS DE ENVENENAMENTO</b>	<b>5</b>
<b>3. LEGISLAÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>4. PARAQUAT</b>	<b>10</b>
4.1- Toxicocinética	13
4.2- Toxicodinamia	15
4.2.1- Outras substâncias capazes de reduzir o Paraquat	19
4.2.2- Local de acção do Paraquat	20
4.2.3- Súmula da toxicodinamia do Paraquat	21
4.2.4- Periculosidade consoante as vias de exposição	23
4.2.5- Toxicidade do Paraquat	24
<b>5. QUADRO CLÍNICO</b>	<b>26</b>
5.1- Sintomas	26
5.2- Meios de Diagnóstico	30
5.2.1- Exame Radiológico	30
5.2.2- Análises laboratoriais	30
5.2.3- Necrópsia	31
5.2.4- Histopatologia	31
<b>6. DIAGNÓSTICO TOXICOLÓGICO</b>	<b>33</b>
6.1- Recolha de amostras para o Laboratório	33
6.2- Envio das amostras para laboratório	35
6.3- Análises toxicológicas	35
6.3.1- Qualitativas	36
6.3.1.1- Teste Rápido com Ditionato de Sódio	36
6.3.1.2- Extracção em fase sólida (SPE - Solid Phase Extraction)	36
6.3.1.3- Cromatografia em camada fina (TLC - Thin-layer chromatography)	36
6.3.2- Quantitativas	37
6.3.2.1- Cromatografia Gasosa (GC - gas chromatography)	37
6.3.2.2- Cromatografia gás-liquido (GLC - gas-liquid chromatography)	37
6.3.2.3- Cromatografia liquida de alta afinidade (HPLC - high performance liquid chromatography)	37
6.3.2.4- Electroforese Capilar (CE - capillar electrophoresis)	37
6.3.2.5- Métodos imunológicos	37
6.3.2.5.1- Radioimunoensaio (RIA - radioimmunoassay)	37
6.3.2.5.2- ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)	37
6.3.2.6- Espectrofotometria	38
<b>7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS</b>	<b>39</b>
<b>8. TRATAMENTO</b>	<b>47</b>
8.1- Prevenção da absorção	47
8.1.1- Descontaminação do estômago	47

8.1.2- Administração de adsorventes	48
8.1.3- Administrar Catárticos	49
8.1.4- Irrigação do Intestino	49
8.2- Promoção da excreção do paraquat absorvido	50
8.2.1- Diurese forçada	50
8.2.2- Diálise peritoneal	50
8.2.3- Hemoperfusão	51
8.2.4- Hemodiálise	51
8.2.5- Plasmaferese	51
8.3- Prevenção dos efeitos tissulares induzidos pelo paraquat	52
8.3.1- Antioxidantes	52
8.3.2- Quelantes do Ferro	54
8.3.3- Antifibrótico/inibidor do colagénio	54
8.3.4- Surfactante pulmonar	54
8.3.5- Outros fármacos	54
8.3.6- Imunossupressores	56
8.3.7- Radioterapia pulmonar	57
8.3.8- Imunoterapia	57
8.3.9- Oxigenoterapia	57
8.3.10- Transplante pulmonar	57
8.4- Cuidados paliativos e manutenção dos sinais vitais:	58
8.5- Descontaminação quando contacto dérmico e oftalmológico:	59
8.6- Vários protocolos terapêuticos aplicados em animais de companhia e sua eficácia:	59
<b>9. PROGNÓSTICO</b>	<b>61</b>
9.1- Métodos para prever a probabilidade de sobrevivência:	61
<b>CAPÍTULO III: Quadro clínico de treze casos de envenenamento com Paraquat e estudo retrospectivo de cinco casos.</b>	<b>62</b>
1. Introdução	62
2. Sintomas dos Casos Clínicos Observados	62
3. Tratamento empregue nos Casos Clínicos	65
<b>Estudo Retrospectivo de cinco casos clínicos</b>	<b>66</b>
CASO 1: “Pepe”	66
CASO 2: “Teca”	69
CASO 3: “Zico”	74
CASO 4 e 5: “Cuca” e “Reco”	77
<b>CAPITULO IV: Conclusão</b>	<b>81</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 1: Casuística observada durante o estágio curricular.</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO 2: Prevalência de casos registados de envenenamento.</b>	<b>112</b>

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Dose Letal 50 via oral nos animais	23
Tabela 2. Dose Letal 50 via cutânea nos animais	23
Tabela 3. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Oncologia.	101
Tabela 4. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Nefrologia e Urologia.	102
Tabela 5. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Gastroenterologia.	102
Tabela 6. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa da casuística na área de Cardiologia.	103
Tabela 7. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Doenças Infecciosas.	103
Tabela 8. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Endocrinologia.	103
Tabela 9. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Neurologia.	104
Tabela 10. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Oftalmologia.	104
Tabela 11. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Dermatologia e Otorrinologia.	105
Tabela 12. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Traumatologia	106
Tabela 13. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Traumatologia, atropelamentos.	106
Tabela 14. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Traumatologia, mordidos.	106
Tabela 15. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Ortopedia.	107
Tabela 16. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Ginecologia, Obstetrícia e Andrologia.	107
Tabela 17. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Pneumologia.	108
Tabela 18. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Toxicologia.	108
Tabela 19. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Hematologia.	108
Tabela 20. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Fisioterapia.	109
Tabela 21. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em áreas diversas.	109

Tabela 22. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Cirurgia Ortopédica.	109
Tabela 23. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Cirurgia de tecidos moles.	110
Tabela 24. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Vacinações nos canídeos.	111
Tabela 25. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Vacinações nos felídeos	111
Tabela 26. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Desparasitações.	111
Tabela 27: Tipos de análises e seus números, em França (ENLV - Convention ONCFS, 2007)	112
Tabela 28: Número e Incidentes Investigados durante 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)	113
Tabela 29: Número e Incidentes envolvendo animais de estimação e trabalhadores, Investigados durante 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)	113
Tabela 30: Número de Incidentes atribuídos a pesticidas, Investigados durante 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)	115
Tabela 31: Número de Incidentes mais comuns no VPIS envolvendo gatos, durante 2006 em Inglaterra (Feline Advisory Bureau, 2007)	116
Tabela 32: Número de Incidentes mais comuns em Espanha no período de 1990 a 2005 (Marínez-Haro et al., 2008)	117

## Índice de Quadros

Quadro 1: Algumas causas de insuficiência renal aguda.	40
Quadro 2: Relação dos sintomas e análise laboratoriais e raio-x torácico descritos na literatura com os Casos clínicos.	64

## Índice de Gráficos

Gráfico 1: Distribuição de felídeos e canídeos apresentados à consulta durante o estágio curricular.	1
Gráfico 2: Distribuição da casuística observada durante o estágio curricular.	1
Gráfico 3: Casuística de medicina interna.	2
Gráfico 4: Grupos de Pesticidas envolvidos em envenenamentos França	6
Gráfico 5: Grupos de pesticidas envolvidos em envenenamentos em Inglaterra	6
Gráfico 6: Grupos de Pesticidas envolvidos em envenenamentos de mamíferos em Espanha	6
Gráfico 7: Grupos de Herbicidas envolventes em envenenamento em França	7
Gráfico 8: Numero de animais recolhidos no período de 2003 a 2008 em Portugal	7
Gráfico 9: Sintomas casos clínicos	63
Gráfico 10: Número de incidentes com pesticidas envolvendo animais de estimação e trabalhadores, durante o período de 1998 a 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)	114
Gráfico 11: Número de incidentes com pesticidas envolvendo gatos, durante o período de 1998 a 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)	114
Gráfico 12: Número de incidentes com pesticidas envolvendo cães, durante o período de 1998 a 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)	114

## Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura molecular das moléculas Paraquat, Diquat e Monfaquat.	11
Figura 2: Ciclo Redox do Paraquat	15
Figura 3: Remoção do Anião Superóxido	16
Figura 4: Remoção do Superóxido de Hidrogénio pela Catalase	16
Figura 5: Remoção do Superóxido de Hidrogénio pela Glutatio Peróxidase	16
Figura 6: Remoção do Peróxido de Hidrogénio formando o Radical Hidroxilo	17
Figura 7: Lesão do ADN por espécies de Oxigénio Reactivo (ROS)	18
Figura 8: Lesão de Aminoácidos por Espécies de Oxigénio Reactivo (ROS)	18
Figura 9: Esquema da Peroxidação Lipídica	19
Figura 10: Lesão tissular por ROS extracelular	20
Figura 11: Mecanismo de toxicidade do Paraquat	22
Figura 12: Diagnósticos diferenciais de sintomas gastrointestinais.	40
Figura 13: Diagnósticos diferenciais quando surgem sintomas respiratórios súbitos.	42



Figura 14: Diagnósticos diferenciais de padrão pulmonar intersticial/alveolar difuso	46
Figura 15: Maneio médico em envenenamentos por paraquat	60
Figura 16: Raio-x torácico, “Teca” no 3º dia.	70
Figura 17: Raio-x torácico, “Teca” no 6º dia.	70
Figura 18: Raio-x torácico, “Teca” no 17º dia.	71
Figura 19: Raio-x torácico, “Teca” no 143º dia.	73
Figura 20: Raio-x torácico, “Teca” no 203º dia.	73
Figura 21: Raio-x torácico, “Cuca” no 1º dia.	77
Figura 22: Raio-x torácico, “Cuca” no 8º dia.	78
Figura 23: Raio-x torácico, “Reco” no 1º dia.	79
Figura 24: Exérese de um melanosarcoma	101
Figura 25: Linfoma Intestinal	101
Figura 26: Citologia por PAAF do poplíteo	101
Figura 27: Úlcera da Córnea	104
Figura 28: Otohematoma	105
Figura 29: Alopecia periocular bilateral	105
Figura 30: Citologia de uma otite bacteriana	105
Figura 31: Citologia de uma mamite	107
Figura 32: Ováriohisterectomia por piómetra	111
Figura 33: Rinoplastia num cachorro	111

## **Lista de Abreviaturas**

AINE's - Anti-inflamatórios não esteróides  
ALT - Alanina aminotransférase  
ARDS - Acute respiratory distress syndrome  
AST - Aspartato aminotransférase  
ATP - Adenina trifosfato  
BBA - Instituto Federal Biológico Alemão  
BID - Frequência de administração de 12 em 12 horas  
CE - Capilar electrophorese  
CIAV - Centro de Intoxicações Anti-Veneno  
CP 51 - 3-hidroxipiridin-4-ona  
CNITV - Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires  
CZE - Capillary zone electrophoresis  
ADN - Ácido desoxirribonucleico  
DL50 - Dose Letal 50  
DQ - Diquat  
EGCG - Galato de Epigallocatequina  
ELISA - Enzyme linked immunosorbent assay  
EPA - Environmental Protection Agency  
FAS - Fosfatase alcalina sérica  
FeLV - Leucemia Felina  
Fi - Frequência absoluta  
FiO<sub>2</sub> - Concentração de oxigénio no ar inspirado  
Fr - Frequência relativa  
FUS - Síndrome Urológico Felino  
GC - Gas chromatography  
GGT - Gama glutamiltransférase  
GLC - Gas-liquid chromatography  
GSH - Glutatião  
HPLC - High Performance Liquid Chromatography  
IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina  
IM - Via de administração intramuscular  
IP - Via de administração Intraperitoneal  
IPCS - World Health Organization's International Program on Chemical Safety  
IR - Índice Respiratório  
IRA - Insuficiência renal aguda  
IV - Via de administração intravenosa  
JMPR - Joint Meeting Pesticide Residues  
LNIV - Laboratório Nacional de Investigação Veterinária  
LPO - Peroxidação lipídica

MB - Maneb  
MCI-186 - 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-one  
MPTP - 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina  
NAC - N-acetil-cisteína  
NAD(P)H - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato  
NAME - Nitro-L-arginina-metil-éster  
NO - Monóxido de Azoto  
NOAEL - No Observed Adverse Effect Level  
NOEL - No Observed Effect Level  
NOS - Sintase do Monóxido de Azoto  
PAAF - Punção de aspiração com agulha fina  
PaO<sub>2</sub> - Pressão arterial de oxigénio  
PaCO<sub>2</sub> - Pressão arterial de dióxido de carbono  
PCR - Polymerase chain reaction  
PD - Parkinson Disease  
PIE - Pulmonary infiltration with eosinophilia  
PMN's - Polimorfo nucleares neutrófilos  
PO - Via de administração per os  
PQ - Paraquat  
RED - Reregistration Eligibility Decision  
RIA - Radioimmunoassay  
RfD - Dose aceitável máxima  
ROS - Radicais livres de oxigénio  
SID - Frequência de administração de 24 em 24 horas  
SC - Via de administração subcutânea  
SEPNA/GNR - Serviço de Protecção da Natureza/Guarda Nacional Republicana  
SIPP - Índice de Gravidade da Intoxicação pelo Paraquat  
SIRS - Síndrome de resposta inflamatória sistémica  
SNC - Sistema Nervoso Central  
SOD - Superóxido Dismutase  
SPE - Solid phase extraction  
SpO<sub>2</sub> - Saturação da hemoglobina periférica  
TID - Frequência de administração de 8 em 8 horas  
TLC - Thin-layer chromatography  
TNF- $\alpha$  - Factor de necrose tumoral alfa  
TRC - Tempo de repleção capilar  
UE - União Europeia  
UTAD - Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro  
WHO - World Health Organization  
VPIS - Veterinary Poisons Information Services





## CAPITULO I: Casuística observada durante o estágio curricular

O estágio curricular foi efectuado no hospital Vetarrábida, situado em Vila Nogueira de Azeitão, que decorreu no período entre 29 de Setembro de 2008 a 31 de Janeiro de 2009. É um hospital onde se exerce clínica e cirurgia de animais de companhia.

A direcção clínica do hospital Vetarrábida está a cargo da Dr.<sup>a</sup> Ângela Martins. Além das consultas de medicina interna, o hospital está preparado para executar cirurgias, exames complementares de diagnóstico, cuidados intensivos e internamentos.

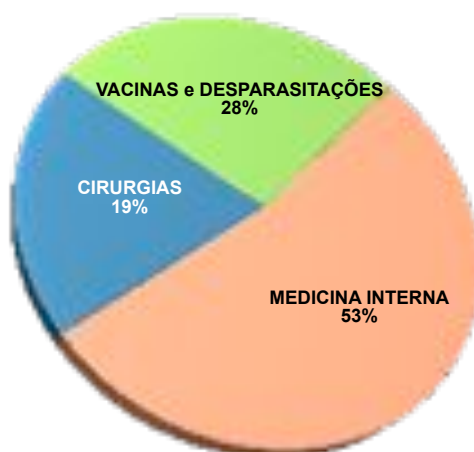
Durante o estágio, foi-me possibilitado participar em todas as áreas de intervenção médico-veterinária existentes no hospital, tendo tido uma participação activa em consultas, cirurgia, anestesia, imagiologia (ecografias e radiologia), laboratório (análises hematológicas e citologia) e internamentos.

Num total de 468 animais observados, 92 foram felídeos e 376 canídeos (gráfico 1). Em relação à casuística observada durante o estágio curricular, 347 foram das áreas de medicina interna, 137 de vacinações, 46 desparasitações e 128 cirurgias (gráfico 2).

**Gráfico 1: Distribuição de felídeos e canídeos apresentados à consulta durante o estágio curricular.**



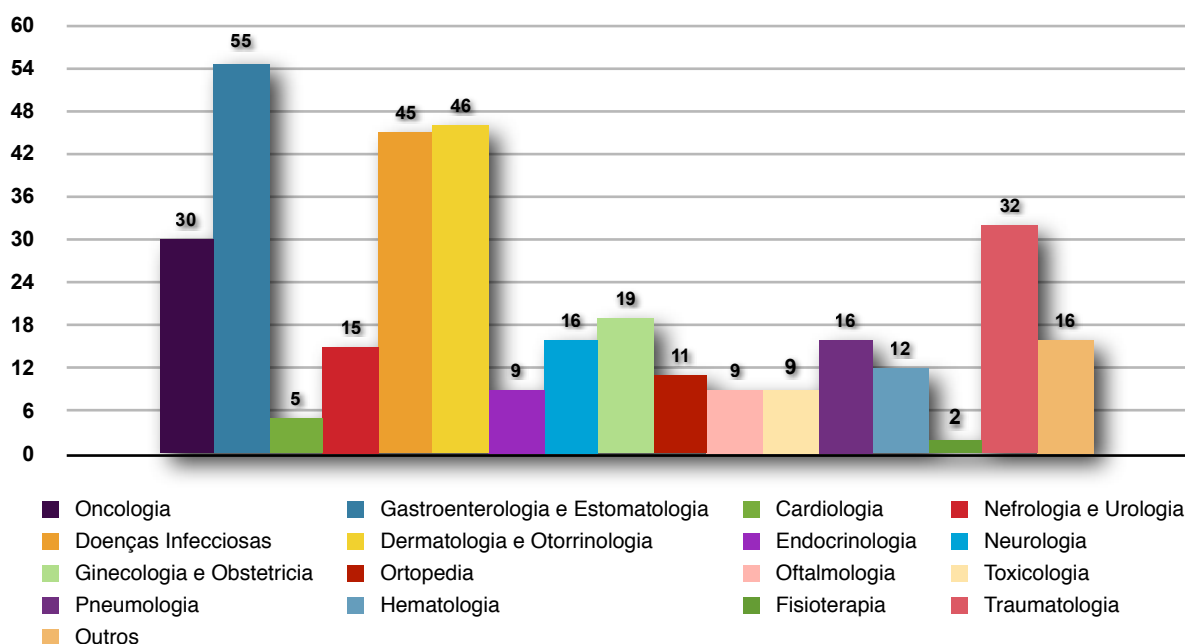
**Gráfico 2: Distribuição da casuística observada durante o estágio curricular.**



No respeitante às consultas de medicina interna, o maior número de consultas foram as de gastroenterologia e estomatologia (15,9%), seguiu-se a dermatologia e otorrinologia (13,3%) e as doenças infecciosas (13%).

Outras áreas também representativas foram: a traumatologia (9,2%), a oncologia (8,6%) e a ginecologia, obstetrícia e andrologia (5,5%), (gráfico 3).

**Gráfico 3: Casuística de medicina interna.**



Das doenças infecciosas, a Tosse do canil, Febre da carraça, Leishmaniose e Parvovirose foram as mais observadas. Os sintomas gastrointestinais foram muito diversos não demonstrando nenhuma predominância, à excepção dos vómitos e diarreias que foram os mais comuns. Nos casos dermatológicos, as pododermatites foram as mais frequentes, seguidas das dermatofitoses, piodermatites, fleimões e fistulas perianais com igual prevalência. Nos traumas, predominaram os mordidos e seguidamente os atropelados. Na oncologia, os linfomas, ou suspeitas destes, foram os mais observados. As piómetras foram as afecções mais frequentes observadas na área de ginecologia, obstetrícia e andrologia.

Quanto à cirurgia, esta representou 19% do total de actividades realizadas. Num total de 114 cirurgias de tecidos moles, 90 foram em canídeos e 24 em felídeos. As mais comuns foram as ovariectomias contraceptivas com 23%, tendo sido esta cirurgia mais prevalente nos canídeos, com 18 casos, contra apenas 8 em felídeos. A orquiectomia contraceptiva teve uma representação de 23% com 5 casos em canídeos e 7 em felídeos. Foram feitas treze mastectomias totais unilaterais (11% do total das cirurgias em tecidos moles). Com apenas 14 casos, as cirurgias ortopédicas não tiveram tanta expressão (9 casos em canídeos e 5 em felídeos), destas, 29% foram osteossínteses do fémur, todas realizadas em canídeos.

Poderá ser vista no Anexo I a casuística do estágio curricular mais detalhada assim como algumas fotografias de casos clínicos observados.

## **CAPITULO II: Revisão bibliográfica em envenenamentos por Paraquat\***

### **1. INTRODUÇÃO**

Os pesticidas têm vindo a ser utilizados pelo homem desde há longa data. Já em 1500 AC os egípcios usavam substâncias insecticidas contra moscas, piolhos e vespas. O poeta grego Homero referiu o enxofre como repelente de pragas (Roshier, 2000). No entanto, foi no início do século XX que os pesticidas mais se desenvolveram.

Com o uso destas substâncias, conseguiu-se uma diminuição dos preços dos alimentos devido ao aumento da produção agrícola. Crê-se que a industrialização da agricultura veio aumentar em 60 a 70% a produção de cada colheita (Srinivasan, 2003).

De acordo com Srinivasan (2003), a ausência do uso de pesticidas na agricultura no período de 1961 até 2003, obrigaria a uma utilização da terra disponível do planeta em mais 44% para uma produção agrícola equivalente. Em suma, restar-nos-ia actualmente pouca terra selvagem intacta.

No entanto, ao uso dos pesticidas estão associados alguns malefícios, que muitas vezes apenas conseguem ser detectados a longo prazo, como por exemplo, o atentado à biodiversidade através da passagem dos pesticidas para os lençóis freáticos, do impacto na flora e fauna, da saturação dos solos com os pesticidas e da desertificação dos solos por falta de flora e nutrientes. Em acréscimo, existe risco de intoxicação para a pessoa que o aplica, para quem vive no local onde é aplicado e através da ingestão dos alimentos produzidos com estes produtos.

Em Portugal, embora sejam frequentes os casos de envenenamentos em animais, não foram encontrados estudos que quantifiquem o seu verdadeiro impacto. Nas regiões do Douro, Coimbra, Porto Santo, Alpedrinha e Chaves, têm sido reportadas várias notícias de envenenamento em cães de caça. Em alguns casos, os próprios donos chegaram a ficar com sintomas de envenenamento após tentativa de reanimação dos cães (Programa Antídoto, 2005).

Na Península Ibérica, os predadores são o principal alvo de envenenamento intencional por interferirem nas actividades cinegéticas e agro-pecuária, sendo exemplo destes predadores os lobos, cães e gatos selvagens e mamíferos de pequeno e médio porte como a Raposa e o Sacarrabos (Álvares, 2003; Brandão, 2005).

Tanto os roedores como as aves selvagens, por serem considerados prejudiciais às actividades agrícolas, também são alvo de envenenamento por parte dos agricultores. As aves de presa, em especial as necrófagas, acabam por ser envenenadas colateralmente, ao ingerirem animais envenenados (Brandão, 2004).

\* Segundo a bibliografia pode-se escrever em português Paraquat ou Paraquato, nesta revisão bibliográfica optou-se por Paraquat.



Em resumo, o uso de veneno é um método não selectivo, que pode afectar os exemplares em melhor condição física e com maior potencial reprodutor, levando a uma alteração da dinâmica populacional das espécies (Programa Antídoto, 2005). Na realidade a mortalidade induzida pelos venenos sobre animais adultos é muito mais devastadora que os efeitos indirectos sobre a reprodução (Hernández & Margalida, 2008).

Vários países criaram programas para estudar a dimensão real de envenenamentos em animais, de modo a implementarem formas de restrição e controlo do uso dos venenos com o objectivo de ajudar a conservar as espécies e respectivos ecossistemas. Inglaterra e França têm programas científicos bastante desenvolvidos que possibilitam a investigação e trabalhos em ecotoxicologia.

Nos inícios de 1997, Espanha criou o programa antídoto, já que o uso indevido dos venenos aparentava ser uma das maiores ameaças à vida selvagem.

Em Portugal, o contínuo envenenamento de animais e a sensação de impunidade perante esta situação, fez com que em 2003 fosse criado o Programa Antídoto Portugal. Este programa tem como objectivo conhecer o panorama real do uso de venenos em espécies selvagens, no entanto, e de acordo com o Dr. Ricardo Brandão fundador do programa antídoto, também estão receptivos a tratar os dados relativos ao envenenamento em espécies domésticas. Em 2006 o SEPNA/GNR (Serviço de Protecção da Natureza, pertencente à Guarda Nacional Republicana) recebeu equipamento e formação, passando a partir dessa data a serem a entidade responsável pela recolha e averiguação de todos os animais selvagens com suspeita de envenenamento.

## 2. PREVALÊNCIA DE CASOS REGISTRADOS DE ENVENENAMENTO

Anualmente ocorrem vários casos de envenenamento intencionais ou acidentais em animais. A maioria destes envenenamentos não são denunciados às autoridades competentes (PSP, GNR) nem informados ao Centro de Intoxicação Anti Venenos (CIAV), o que dificulta a recolha de dados para estudos epidemiológicos.

Calcula-se que apenas 10% dos casos de envenenamento é que são detectados (Brandão, 2004), já que apenas os casos mais complexos com sinais clínicos inexplicáveis são notificados (Campbell & Chapman, 2000).

Um estudo realizado em Espanha (Martínez-Haro et al., 2008) tentou relacionar a frequência de envenenamento com a toxicidade do pesticida (fórmula e restrição comercial). Chegou-se à conclusão que o consumo de determinado químico não se relaciona com a frequência de envenenamento. Por exemplo: os insecticidas são 30,8% do total de pesticidas consumidos em Espanha mas perfazem 66,9% dos responsáveis por envenenamento. Contrariamente, os fungicidas e os herbicidas representam cerca de 53,3% do consumo e apenas 4,18% do total dos casos de envenenamento. A restrição/proibição da venda de certas substâncias altamente tóxicas no mercado espanhol, não levou a nenhuma diminuição de casos de envenenamento. Observou-se que a Dose Letal 50 (DL50) relaciona-se de uma forma inversa com a frequência de envenenamentos, ou seja, à medida que a DL50 aumenta o número de casos de envenenamento diminui, e vice-versa. Estes dados revelaram uma certa sabedoria popular sobre quais os químicos mais letais a usar para fins de envenenamento.

Em França o Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) é o responsável por recolher os dados de casos de envenenamento. O relatório anual de 2007 (ENVL-Convention ONCFS, 2007), demonstrou que as circunstâncias de intoxicação nos animais selvagens foram 76% de origem desconhecida, 10% intencional, 9% acidental e 5% sob uso normal.

Em Inglaterra, opostamente a França, a maioria dos casos de intoxicação foi intencional (65%), a causa de origem desconhecida representava apenas 18% e os casos por uso acidental eram apenas 1,6% (Pesticide Safety Directorate, 2007). No que respeita a envenenamentos por paraquat segundo Campbell e Chapman (2000), de acordo com os estudos do Veterinary Poison Information Service (VPIS) 25% são envenenamentos intencionais e 40% por ingestão de folhas recentemente tratadas.

A ocorrência de casos de envenenamento em França aumentou no Outono e Inverno, correspondendo aos meses de caça e aos meses de menor alimento disponível (ENVL-Convention ONCFS, 2007).

As alturas do ano mais críticas de envenenamentos em Portugal foram Outubro, que é o início de época de caça, e o início da Primavera, que coincide com a altura mais usada para controlo ilegal de predadores (Programa Antídoto Portugal, 2008).

Ao analisar a percentagem dos grupos de pesticidas mais comuns envolvidos em envenenamentos, temos os rodenticidas em Inglaterra, os convulsionantes em França e os insecticidas em Espanha. Em segundo lugar estão os insecticidas em Inglaterra e os anticoagulantes/rodenticidas em Espanha e França (gráfico 4, 5 e 6) (ENVL-Convention ONCFS, 2007; Pesticide Safety Directorate, 2007; Martínez-Haro et al., 2008).

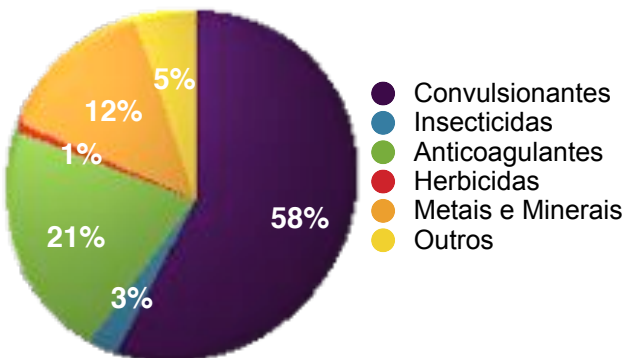
Para observar o total de análises nos diferentes países consultar o Anexo 2.

No que respeita aos herbicidas, estes representam uma pequena fatia dos grupos de pesticidas envolvidos em envenenamentos, encontrando-se em último lugar em França e Inglaterra e antepenúltimo em Espanha. No entanto, há que ter em atenção que os grupos de pesticidas pesquisados nos três países diferem, tornando difícil uma comparação entre eles (ENVL-Convention ONCFS, 2007; Pesticide Safety Directorate, 2007; Martínez-Haro et al., 2008).

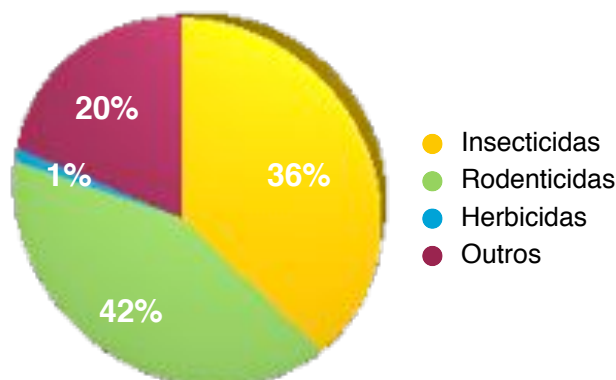
Dentro dos herbicidas o paraquat é um dos mais representados nas análises pedidas.

Em França apenas houve quatro casos de envenenamento por herbicidas no ano 2007, dos quais dois foram suspeita de Paraquat tendo sido ambas negativas (ENVL-Convention ONCFS, 2007). Em 1996 o CNITV (gráfico 7) distinguiu os herbicidas mais usados (Lorgue & Berny, 1996) onde o grupo dos

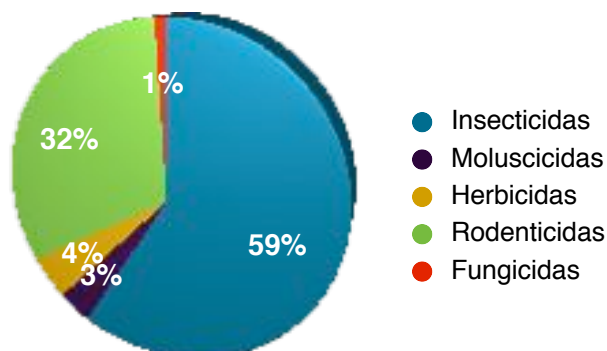
**Gráfico 4: Grupos de Pesticidas envolvidos em envenenamentos França**

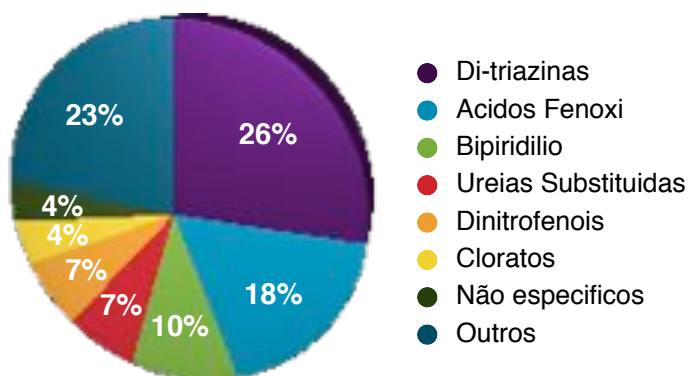


**Gráfico 5: Grupos de pesticidas envolvidos em envenenamentos em Inglaterra**



**Gráfico 6: Grupos de Pesticidas envolvidos em envenenamentos de mamíferos em Espanha**



**Gráfico 7: Grupos de Herbicidas envoltentes em envenenamento em França**

bipiridílio estava em quarto lugar.

Em Inglaterra durante o ano de 2007 houve dois envenenamentos intencionais envolvendo Diquat e Paraquat. O caso do Paraquat ocorreu num cão tendo sido diagnosticado através da análise de urina (Pesticide Safety Directorate, 2007). Esta mesma instituição já lançou os resultados

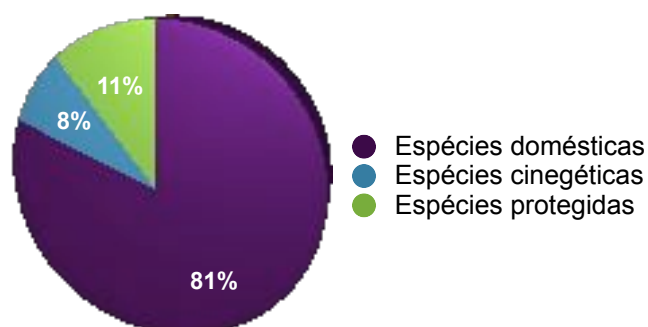
do primeiro semestre de 2008 (Pesticide Safety Directorate, 2008), havendo o registo de cinco casos em cães envolvendo Paraquat, quatro deles intencionais e um por mau uso. O VPIS em 2006 (Feline Advisory Bureau, 2007) identificou os agentes que provocaram maior mortalidade em gatos. O paraquat encontrava-se em décimo lugar (Anexo 2, tabela 32).

Em Espanha, um estudo feito por Motas-Guzmán, María-Mojica, Romero, Martínez-Lopez & García-Fernández (2003) durante o período de 1992 a 2002, revelou três casos de envenenamento por Herbicidas (Paraquat). Estes casos ocorreram no Verão e no Inverno.

Em Portugal não existem muitos dados sobre os grupos de pesticidas mais envolvidos em envenenamentos. O Programa Antídoto, no seu relatório de actividade e resultados (Programa Antídoto Portugal, 2008) durante o período que vai de 1992 a 2002, recolheu um total de 220 animais dos quais, 96 são animais domésticos (44%), 33 espécies cinegéticas (15%) e 91 espécies protegidas (41%).

No período de 2003 a 2008 tentou-se alargar o número de fontes para recolha de dados. Como resultado, dos animais recolhidos, 81% eram espécies domésticas, 8% espécies cinegéticas e 11% espécies protegidas (gráfico 8). Verificou-se ainda, que as zonas mais críticas de Portugal Continental são os Distritos de Castelo Branco e Viana do

Castelo. Os Distritos de Vila Real e Portalegre encontram-se num segundo nível de prioridade, seguidos de Guarda, Viseu e Braga. No relatório anual de segurança interna relativo a 2007 (Gabinete Coordenador de Segurança, 2008) o SEPNA registou 142 animais envenenados, dos quais 68 eram animais domésticos, 48 aves selvagens, 20 aves e 10 outros animais.

**Gráfico 8: Numero de animais recolhidos no período de 2003 a 2008 em Portugal**

### 3. LEGISLAÇÃO

A União Europeia (UE) controla e fiscaliza o uso de pesticidas, tentando minimizar o seu impacto sobre o ambiente e saúde humana.

Para diminuir o impacto ambiental e proteger a vida animal e humana, a UE criou dois tipos de medidas. Uma, tentam legalizar, regulamentar e controlar o uso de produtos fitofarmacêuticos. Outras, tentam proteger a fauna selvagem e respectivo habitat. Entre estas últimas encontram-se as que consideram o envenenamento de animais um crime.

No que diz respeito à protecção do habitat e da sua fauna e flora, aplica-se a Directiva 92/43/CEE do Conselho (1992), que no seu artigo 15 proíbe a captura ou abate das espécies da fauna selvagem por “todos os meios não selectivos susceptíveis de provocar localmente a extinção ou de perturbar gravemente a tranquilidade das populações dessas espécies (...)”. No anexo VI da mesma Directiva, são enumerados os meios ilegais de captura, abate e transporte e onde se refere que o uso de venenos e engodos envenenados ou anestésicos é proibido. Em 1989, surge em Portugal o Decreto-Lei nº 316/89, que faz a transposição da Convenção de Berna relativamente à conservação da vida selvagem e dos habitats naturais da Europa.

A legislação sobre a comercialização dos produtos farmacêuticos é regulada, entre outras, pela Directiva 91/414/CEE do Conselho vem de um modo geral regular a colocação dos produtos fitofarmacêuticos no mercado em que só é autorizada a venda dos princípios activos que estejam no seu anexo I (artigo 4º).

#### **Legislação e o Paraquat**

Embora ainda seja um dos herbicidas mais comercializados a nível mundial, já se encontra banido em 13 países (Paraquat, 1996; Wesseling et al., 2001).

Na Suécia, Áustria e Finlândia o Paraquat (PQ) foi banido pela sua elevada toxicidade e ausência de antídoto. Na Dinamarca e Hungria foi proibida a venda de PQ devido aos numerosos casos de envenenamentos em humanos que ocorriam anualmente. Na Noruega, o produtor cancelou o registo voluntariamente. A Malásia foi o primeiro país do Sudeste Asiático a banir este herbicida classificando-o como Classe I, extremamente perigoso, um nível acima da WHO (World Health Organization), que o considera apenas de classe II (perigosidade alta)(Berne Declaration, 2002). Nos Estados Unidos a sua venda está restringida a profissionais certificados. Na Alemanha, o Instituto Federal Biológico Alemão (BBA) banuiu em 1983 o paraquat devido à sua persistência e acumulação no solo (Paraquat, 1996), mas em 1992 o ICI, actual Syngenta, contestou esta medida em tribunal e ganhou. A Alemanha readmitiu o paraquat embora sobre determinadas condições: apenas se comercializa formulações com um nível máximo de 10%, a aplicação em campos e colheitas só é permitida uma vez a cada quatro anos e apenas em áreas com risco de erosão, uma vez que existem produtos mais baratos e mais seguros como alternativa. A Holanda também banuiu o paraquat.

Em 2006, a Directiva 2006/61/CE da Comissão veio definir o limite máximo de resíduo (LMR) do Paraquat.

Em 1993, as empresas que produzem o Paraquat notificaram a Comissão que pretendiam integrá-lo na lista do Anexo I da Directiva 91/414/CEE, esta lista define quais os princípios activos que podem ser comercializados na União Europeia. Em 2003 o PQ conseguiu ser integrado neste Anexo I, como é descrito na Directiva 2003/112/CE da Comissão. No entanto, a sua comercialização está restrita a algumas condições:

Não devem ser autorizadas as seguintes utilizações:

- aplicações com pulverizadores de dorso e manuais na jardinagem, nem por utilizadores amadores, nem profissionais,
- aplicações por pulverização de jacto transportado ou pneumática,
- aplicação de ultra baixo volume.

(...)Na avaliação global, os Estados-Membros estarão particularmente atentos:

- à segurança dos operadores, em especial no caso da utilização de pulverizadores de dorso e manuais,
- à protecção das aves que nidificam no solo. Sempre que o perfil de utilização implique a possível exposição dos ovos, deverá proceder-se a uma avaliação do risco e, se necessário, aplicar medidas de redução do mesmo,
- à protecção dos organismos aquáticos. As condições de autorização incluirão, se necessário, medidas de redução do risco.
- à protecção dos leporídeos. Sempre que o perfil de utilização implique a possível exposição dos leporídeos, deverá proceder-se a uma avaliação do risco e, se necessário, aplicar medidas de redução do mesmo.

(...) Os estados Membros deverão garantir que os concentrados técnicos contêm um emético eficaz. As formulações líquidas devem conter um emético eficaz, agentes de coloração azul/verde e um agente ou agentes repulsivos ou de alerta olfactivo. Os produtos em causa poderão também conter outros agentes de protecção, tais como espessantes. (Directiva 2003/112/CE, 2003, anexo)

Contudo, a Suécia, apoiada pela Dinamarca, Áustria e Finlândia, não concordou com a Directiva 2003/112/CE da Comissão, como tal, interpôs ao Tribunal de Primeira Instância um recurso de anulação da mesma. É o Processo T-229/04 (Judgment of the Court of First Instance Case T229/04), e menciona que a inocuidade da substância a nível da saúde, lençóis freáticos e ambiente não foram correctamente investigados.

O Tribunal de Primeira Instância observou que, a Directiva 2003/112/CE não satisfazia os requisitos processuais das regras comunitárias estabelecidas no artigo 7º do Regulamento nº 3600/92. Que esta falhava em satisfazer o requerimento de protecção de Saúde Humana e que no respeitante à saúde animal, a investigação da Comissão também foi deficiente (Sumário do acórdão Processo nº T229/04).

Como resultado, o Tribunal de Primeira Instância anulou a Directiva 2003/112/CE (Comunicado de Imprensa nº 45/07).

## 4. PARAQUAT

O herbicida Paraquat (PQ) foi sintetizado pela primeira vez por Widel & Russo que publicaram a sua descoberta em 1882. Foi apenas em 1955 que se demonstrou as suas capacidades como herbicida, antes disso era usado como um indicador redox, conhecido por metil viológeno (Paraquat, 1996).

Começou a ser comercializado como herbicida em 1962, sendo actualmente um dos três mais comercializados no mundo. É usado em mais de cem países e em mais de cem tipos diferentes de cultura (Paraquat, 1996).

É caracterizado por ser um herbicida dissecante, de contacto não selectivo e de largo espectro. É capaz de matar plantas anuais ou partes aéreas de plantas perenes. É efectivo contra gramíneas, ervas daninhas, ajuda na renovação de pastagens, nas manutenções forrageiras e controlo de vegetação aquática. Também é usado em conjugação com o Diquat após semeio e pré-colheita. Não penetra a casca madura das árvores ou arbustos. Mantém as raízes, o que ajuda a preservar a estrutura do solo e evita a erosão do mesmo (Syngenta, 2009).

É resistente à chuva após 15 a 30 minutos da sua aplicação, o que o torna muito atractivo especialmente nos países tropicais. É igualmente eficaz a baixas temperaturas.

Existe na forma líquida (usado pela agro-indústria, tem concentrações de 10 a 20%) ou na forma granular (com concentrações inferiores a 5%). No Reino Unido, esta última fórmula é a única permitida para o uso doméstico/jardinagem (Paraquat, 1996).

A concentração máxima de PQ numa aplicação não deve ser superior a 0,5% (5 g/L). Quando usado em pulverizações o produto concentrado deve ser diluído em água numa proporção de 50 a 100 vezes mais, podendo chegar por vezes até às 200 vezes mais.

### **Características Físico-Químicas:**

O PQ é um composto de amónio quaternário pertencente ao grupo dos Bipyridílio. Neste grupo também se encontram o Diquat e o Monfaquat, sendo este último o menos usado (figura 1).

O PQ é solúvel em água, levemente solúvel em álcool e insolúvel em solventes orgânicos não polares (gordura ou óleo). É estável em soluções ácidas ou neutras e hidrolisado em soluções básicas.

Encontra-se sob a forma de cloreto ou brometo. Ao ser corrosivo para metais, deve ser acondicionado em polietileno, onde apresenta uma boa estabilidade. O PQ não é volátil, explosivo, inflamável e é não residual (Syngenta, 2009).

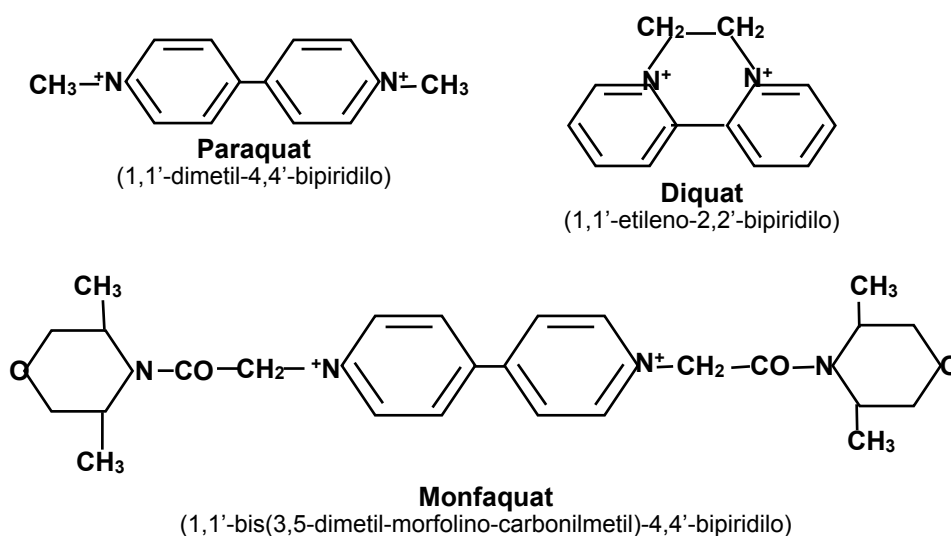
É decomposto por degradação fotoquímica na superfície das folhas quando exposto aos ultravioletas. Cerca de 50% é degradado à luz do sol em 3 semanas (Syngenta, 2009).

Fica biologicamente inactivo quando em contacto com a terra, sendo rápida e fortemente absorvido por minerais argilosos. A Comissão Europeia (2003) e a *Environmental Protection Agency* (EPA, 1997) consideram-no praticamente imóvel, ficando assim indisponível para

plantas, animais e microrganismos. Contudo acaba por ser persistente no solo. A taxa de degradação anual é aproximadamente de 5 a 10% (Paraquat, 1996). A Comissão Europeia (2003) alega que a acumulação no solo após 20 anos é cerca de 17 a 26% da máxima teórica.

Ao ser imóvel no solo, acaba por não sofrer lixiviação, drenagem ou escorrimento. Consequentemente não contamina os lençóis freáticos. A libertação para a água do solo ocorre muito lentamente onde é degradado pelos micróbios, transformando-o em CO<sub>2</sub>, amónia e água.

**Figura 1: Estrutura molecular das moléculas Paraquat, Diquat e Monfaquat.**



### Riscos do uso do Paraquat

O PQ não é nocivo para peixes, aves nem organismos aquáticos, quando usado em doses normais, não tendo quase nenhum efeito nefasto em abelhas.

No entanto, desde que o PQ começou a ser comercializado com função de herbicida, têm sido reportados casos fatais de envenenamento em pessoas e animais (Almog & Tal, 1967; Hudson, Patel, Ewen, Smith & Friend, 1991; Erickson, Brown, Wigder & Gillespie, 1997; Botella de Maglia & Belenguer, 2000; Hong et al., 2005; Sittipunt, 2005; Agarwal, Sirinivas, Aggarwal & Grupta, 2006).

Como resposta, vários países implementaram medidas preventivas para reduzir a incidência destes casos. Em 1972 o *United Kingdom Poisons Act* restringe a venda do produto com mais de 5% de PQ apenas a agricultores e horticultores (Campbell & Chapman, 2000). Em 1975, foi adicionado um odorífero e em 1977 foi incorporado um emético e um corante. Estas medidas tiveram como objectivo evitar possíveis confusões com qualquer outra substância comestível, como por exemplo, a Coca-Cola e o Café. Diminuiu-se o tamanho dos frascos para evitar a tentação de mudar o conteúdo para outros recipientes mais pequenos, reduziu-se também a concentração e a sua acessibilidade.

O envenenamento por ingestão de plantas recentemente tratadas com PQ, ocorre apenas quando são usadas concentrações elevadas, por exemplo, 20%. Os problemas



surgem consoante a quantidade de pasto ingerido, a dose de produto aplicado e o tempo de quarentena após aplicação do PQ na pastagem. A EPA (1997) requer um intervalo de segurança de 12 a 24 horas, variando o tempo consoante o tipo de colheita, para uma pessoa poder entrar numa pastagem tratada. A Joint Meeting European Procedure (JMPR) defende que após a secagem das folhas, se a diluição aplicada de PQ for correcta, deixa de haver risco para os animais (JMPR, 2003).

Aquando da utilização técnica de PQ em águas, as autoridades aconselham, por precaução, o seu consumo por humanos apenas 7 a 10 dias após a sua aplicação. Em gado, após a ingestão de água com PQ, não foi detectado quaisquer sintomas de toxicidade (Howe & Wright, 1965).

No que respeita à cadeia alimentar o PQ não é considerado acumulável. A EPA (1997) refere que o risco de alimentação crónica em pessoas que consumam alimentos contendo resíduos de PQ é mínimo. Ela estima que os riscos de ingestão diária de resíduos de PQ na dieta da população dos Estados Unidos, seja por volta dos 10% da dose aceitável máxima (Reference Dose - RfD). O *Joint Meeting Pesticide Residues* (JMPR, 2003) não considera risco para a Saúde Pública a ingestão de alimentos e animais com resíduos de PQ.

Em suma, quando o PQ é usado como recomendado este é eficaz e seguro para utilizadores, consumidores e meio ambiente.

Contudo, nos países em vias de desenvolvimento, devido às más condições de trabalho, condições climáticas, iliteracia e pobreza, torna-se difícil a implementação destas regras. Um estudo no Quênia com pequenos agricultores, mostrou que o uso de roupa protectora não era viável, pois o custo de umas luvas de borracha era semelhante a um dia de ordenado (Paraquat, 1996).

Ao mesmo tempo, existem casos em que, mesmo cumprindo todas as precauções devidas, surgiram lesões pelo PQ em humanos (Ranjbar Pasalar, Sedighi & Abdollahi, 2002; Schenker et al., 2004).

O PQ tem vindo a ser investigado mundialmente por diversos grupos de trabalho por forma a tornar a sua aplicação mais segura. Como resultado, a maioria considera-o moderadamente tóxico devido especialmente à falta de um antídoto capaz de reverter o quadro clínico. A EPA (1997), tal como a *World Health Organization's International Program on Chemical Safety* (WHO-IPCS, 2005) consideram o PQ como moderadamente tóxico.

#### 4.1- Toxicocinética

A absorção de qualquer substância tem a ver com as suas propriedades físico-químicas, mais precisamente, com a sua polaridade e solubilidade. Estas características vão influenciar a quantidade absorvida, já que sais e substâncias ionizadas têm má absorção, como é o caso do PQ.

No caso específico do PQ a sua absorção é baixa quando ingerido, variando entre os 20-30% (Daniel & Gage, 1966; Caldas, 2000; Serra, Domingos & Prata, 2003; Almeida, Schmitt, Bairros, Emanuelli & Garcia, 2007). Quando a exposição é via dérmica, desde que a pele esteja íntegra, a absorção também é mínima (Caldas, 2000; Serra et al., 2003; Almeida et al., 2007).

Bennet, Davies e Hawkesworth (1976) administraram PQ radioactivo via oral a cães tendo constatado que a absorção, apesar de rápida, era incompleta e dose dependente, sugerindo uma absorção facilitada.

O PQ não se liga a proteínas plasmáticas pelo que o seu volume de distribuição é elevado. Quando se encontra no sangue, o PQ é precocemente fixado nos pulmões cerca de 4 horas após a ingestão (Serra et al., 2003). Esta especificidade deve-se ao PQ ser activamente absorvido pelos pneumócitos tipo I e II (Bus, Aust & Gibson, 1976; Waddell & Marlowe, 1980; Caldas, 2000; Boelsterli, 2003). Quando se adicionou poliaminas ao meio, a absorção do PQ pelos pneumócitos tipo I e II foi inibida, sugerindo fortemente que o PQ é um substrato para os transportadores destas poliaminas. Estruturalmente o PQ é parecido com essas poliaminas, ficando assim facilitada a utilização desses transportadores. O Diquat já não o é, o que acaba por explicar a falta de especificidade do diquat para o pulmão. Por outro lado, os pneumócitos têm um elevado consumo de poliaminas, quando comparado com outros órgãos, justificando assim a razão de haver maiores concentrações de PQ no pulmão, dado ser o órgão com maior número de transportadores (Boelsterli, 2003).

O PQ chega a acumular-se nos pulmões até dez vezes mais que nos outros tecidos e seis a sete vezes mais que no plasma (Rose, Lock, Smith & Wyatt, 1976; Beasley, 1999; Boelsterli, 2003), não apresentando grande afinidade para o resto dos órgãos (Caldas, 2000). Análises pós-mortem revelaram que o PQ não se acumulou apenas no pulmão, rim e fígado, mas também na tiróide, testículos, humor vítreo, músculos, vesícula biliar, urina, intestino, líquido cefalorraquidiano, melanina e plexo coróide do cérebro (Waddell & Marlowe, 1980; Tsatsakis, Perakis & Koumantakis, 1996).

O PQ não sofre biotransformação, sendo eliminado em natureza (Caldas, 2000; Almeida et al., 2007; JMPR, 2003). Ao ser pouco absorvido quando ingerido (20% a 30%), a maior parte acaba por ser eliminada através das fezes sem alteração (Plumlee, 2004).

A JMPR (2003) indica que menos de 5% de PQ apareceu metabolizado no intestino, o que sugere a existência de degradação microbiana. No entanto, a maioria, 90 a 95%, é eliminado sem alteração.

Da porção absorvida no intestino, cerca de 80%, é eliminada por via renal (Caldas 2000; Serra et al., 2003), rondando os 45% nas primeiras 48h (Plumlee, 2004), quer por filtração glomerular, quer por secreção tubular activa nos túbulos contornados proximais (Xarau & Laita, 2000; Machaalani, Lazzaro & Duggin, 2001).

Um estudo usando PQ radioactivo em cães mostrou que 70-90% do PQ absorvido era eliminado via urinária nas primeiras 6 horas (Bennet et al., 1976).

IPC&ICHEM (2000) considera que o PQ é eliminado em duas fases: na primeira o PQ apresenta uma semi-vida de eliminação de 5 horas. Na segunda, a semi-vida de eliminação é superior a 84 horas (uma curva de eliminação bi-exponencial). Esta segunda fase pode demorar semanas e corresponde à libertação lenta do PQ acumulado no pulmão, rim, coração, fígado e músculo.

Dey, Breeze, Hayton, Karara & Krieger (1990) mencionam a farmacocinética do PQ, quando administrado via subcutânea (SC) em ratos. Este seguia um modelo de dois compartimentos onde o tempo de semi-vida era de 40 horas sendo 85% eliminado na urina nos 7 dias subsequentes.

Daniel & Gage (1966), após exposição de ratos a PQ radioactivo por via oral e subcutânea, mostraram que a excreção biliar é quase nula (ausência de radioactividade).

No geral, o tempo de eliminação varia entre 12 a 120 horas, consoante a gravidade da lesão renal provocada pelo PQ (Serra et al., 2003; Plumlee, 2004). Esta lesão pode aumentar a concentração de PQ no pulmão até cinco vezes mais (Hawksworth, Bennett & Davies, 1981).

O PQ é detectado na urina até 2 dias após a sua ingestão e por vezes pode chegar aos 7 dias. Algum PQ pode ainda ser detectado na urina até 21 dias após a sua ingestão (Xarau & Laita, 2000; Plumlee, 2004). No entanto, não foi encontrada nenhuma referência bibliográfica que relate uma detecção tão tardia do PQ na urina.

Desta forma, conclui-se que após a ingestão do PQ, este é acumulado nos tecidos, em especial no pulmão, e excretado por via renal nas primeiras horas. Após o momento em que as concentrações plasmáticas de PQ passam a ser inferiores às concentrações tecidulares dos órgãos onde o PQ se acumulou, este começa a ser eliminado lentamente. Este processo pode levar semanas.

## 4.2- Toxicodinamia

Na planta, o mecanismo do PQ é conhecido por interferir na fotossíntese, alterando o seu sistema enzimático. O PQ actua sobre o fotossistema I do cloroplasto, o qual é reduzido e oxidado pelo oxigénio, formando radicais superóxido. Entre um a sete dias após a aplicação, as folhas secam e caem (Syngenta, 2009).

Nos animais, incluindo o homem, a toxicodinamia do PQ não é bem conhecida. Pela bibliografia pesquisada, concluiu-se que existe um conjunto de mecanismos possíveis envolvidos na toxicidade do PQ, todos eles causados pela formação de radicais livres de oxigénio (Reactive Oxygen Species - ROS).

O PQ, ao ser uma substância facilmente reduzida, aceita electrões do NAD(P)H (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) tornando-se num radical ( $PQ^+$ ) capaz de doar electrões (Bus et al., 1976).

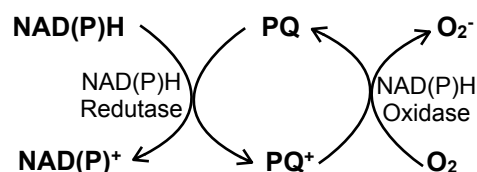
Várias NAD(P)H oxído-redutases específicas dos mamíferos foram identificadas como possíveis indutoras deste ciclo redox: entre elas estão o citocromo P450 redutase (Bus et al., 1976; Clejan & Cederbaum, 1993; Caldas, 2000; Hu, 2003), a Sintase do Monóxido de Azoto (NOS), (Day, Patel, Calavetta, Chang & Stamler, 1999) e a Tiorredoxina redutase (Gray et al., 2007), algumas destas oxído-redutases específicas serão abordadas mais adiante.

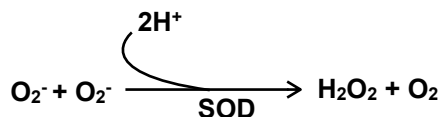
Sendo assim, devido ao elevado potencial redox do PQ ( $E_0=0,45V$ ) e ao baixo potencial redox do oxigénio ( $E_0=-0,16V$ ), vai ocorrer um fluxo de electrões do PQ reduzido para o Oxigénio.

O PQ volta a ser então reoxidado, doando um electrão ao oxigénio e formando o anião Superóxido ( $O_2^-$ ), que é considerado um ROS (figura 2). Este ciclo redox do PQ repete-se sucessivamente, desde que haja oxigénio e NAD(P)H suficiente na célula (Bus et al., 1976; Fairshter, 1978; Krall, Bagley, Mullenbach, Hallewell & Lynch, 1988; Serra et al., 2003; Gray et al., 2007).

Alguns estudos demonstraram que a toxicidade do PQ dependia da concentração do oxigénio atmosférico. Quanto maior for esta concentração maior será o consumo de oxigénio celular e consequentemente a toxicidade do PQ aumenta, (Bus et al., 1976; Gray et al., 2007). O pulmão, ao ter uma elevada concentração de oxigénio torna-se o alvo ideal para a ocorrência desta reacção (Boelsterli, 2003).

**Figura 2: Ciclo Redox do Paraquat**



**Figura 3: Remoção do Anião Superóxido**

O  $\text{O}_2^{\cdot -}$  formado é removido pela metaloenzima, Superóxido Dismutase (SOD).

Esta reacção tem o inconveniente de formar o Peróxido de Hidrogénio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), que é outro ROS (figura 3) (Bus & Gibson 1984; Caldas, 2000; Boelsterli, 2003). O  $\text{O}_2^{\cdot -}$  será formado a uma taxa

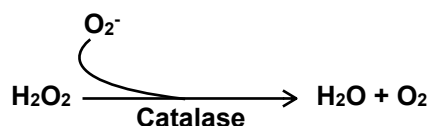
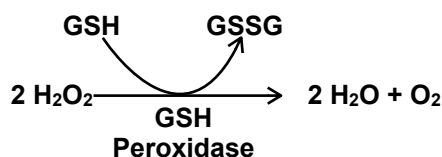
de tal forma elevada que não existe SOD suficiente para destoxificar a célula (Fairshter, 1978).

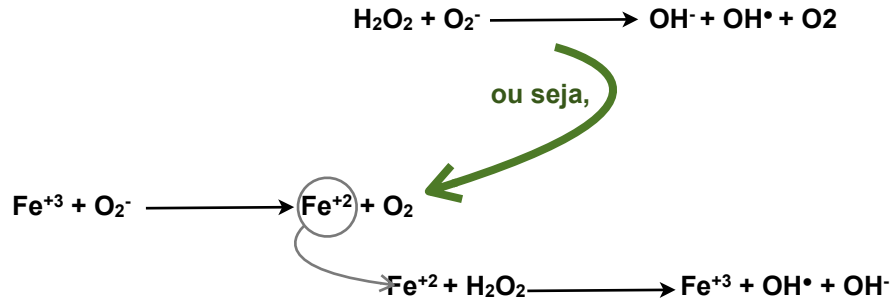
Esta SOD foi estudada, e revelou ser importante na prevenção do mecanismo de toxicidade do PQ, pois sempre que a sua acção era inibida os efeitos adversos do PQ aumentavam. Em oposição, quando os níveis séricos do SOD aumentavam, parecia existir uma “resistência” ao PQ (Bus et al., 1976; Krall et al., 1988; Caldas, 2000). Outros estudos apoiam esta teoria, mostrando que a SOD abolia a deposição de colagénio no pulmão *in vitro* e que o dano no pulmão tal como a mortalidade diminuíram quando se administrava SOD em ratos (Autor, 1974; Hussain & Bhatnagar, 1979).

No que respeita ao  $\text{H}_2\text{O}_2$  formado com esta reacção, este, apesar de não ser muito reactivo, ao conseguir atravessar as membranas biológicas causa dano em qualquer local.

O  $\text{H}_2\text{O}_2$  pode sofrer três vias de metabolização: as primeiras duas passam pela sua destoxificação, em que o  $\text{H}_2\text{O}_2$  é transformado em água e oxigénio por meio da catalase (comum nos peroxisomas do fígado, figura 4), ou por meio da enzima Glutatião Peroxídase (GSH peroxidase, presente no citosol das células, e é dependente do selénio, figura 5), (Serra et al., 2003).

A terceira via leva à formação de ROS ainda mais tóxicos. Nesta, o  $\text{H}_2\text{O}_2$  vai passar a Radical Hidroxilo ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) por uma reacção catalisada por metais de transição activos, normalmente o ferro. Esta reacção envolve um consumo de  $\text{O}_2^{\cdot -}$  e é conhecida por Reacção Fenton (figura 6), (Bus & Gibson 1984; Serra et al., 2003; Gray et al., 2007). Este Radical Hidroxilo ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) formado é altamente tóxico, indo atacar qualquer molécula da célula.

**Figura 4: Remoção do Superóxido de Hidrogénio pela Catalase****Figura 5: Remoção do Superóxido de Hidrogénio pela Glutatião Peroxídase**

**Figura 6: Remoção do Peróxido de Hidrogénio formando o Radical Hidroxilo**

Em conclusão, a redução inicial do PQ é a responsável por desencadear uma reacção em cadeia que irá formar três radicais livres de oxigénio (ROS): o Anião Superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), o Peroxido de Hidrogénio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), e o Radical Hidroxilo ( $\text{OH}^\bullet$ ). Estes, por sua vez, vão levar a um stress oxidativo (Pinheiro, 2002; Ranjbar et al., 2002), que irá lesionar a célula directamente ou indirectamente.

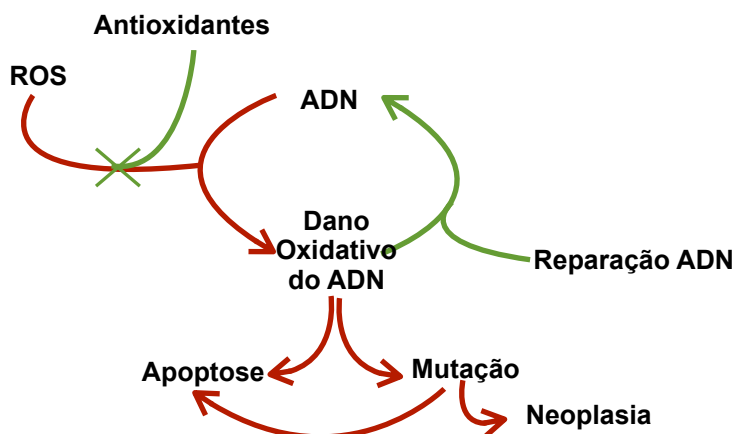
A competição do PQ e do Glutatião pelo NAD(P)H, levam a um esgotamento do NADP(H), ficando os outros sistemas celulares privados do mesmo. Esta ausência de NADP(H) vai inibir muitas funções celulares essenciais (Keeling & Smith, 1982; Bus & Gibson, 1984). Por outro lado, a diminuição do rácio NADP(H)/NADP e a lesão dos pneumócitos levam a uma diminuição da produção de surfactante pulmonar (Costantini, Petronili, Collonna & Bernardi, 1995).

Como mecanismo compensatório deste consumo excessivo de NADP(H), a via da pentose fosfato é activada por forma a produzir mais NADP(H). Consequentemente, há uma sobre-estimulação da enzima glucose-6-fosfato desidrogenase, que leva a um desvio da glucose da produção de ATP (Chow & Tappel, 1972; Rose, Smith & Wyatt, 1976; Saunier, Horsky, Hartmann, Schrijen & Gille, 1980; Brigelius, Lenzen & Sies, 1982; Bus & Gibson, 1984; Hu, 2003).

Simultaneamente, a célula usa antioxidantes para eliminar os ROS, manter o estado redox na forma reduzida, prevenir e reparar a oxidação dos lípidos, sequestrar metais redox activos e prevenir a reacção de Fenton. Como consequência, os sistemas antioxidantes entram em falência (Xarau & Laita, 2000; Pinheiro, 2002). Estudos em murganhos, revelaram um aumento da toxicidade do PQ quando os antioxidantes estão em quantidades deficientes (Bus et al., 1976).

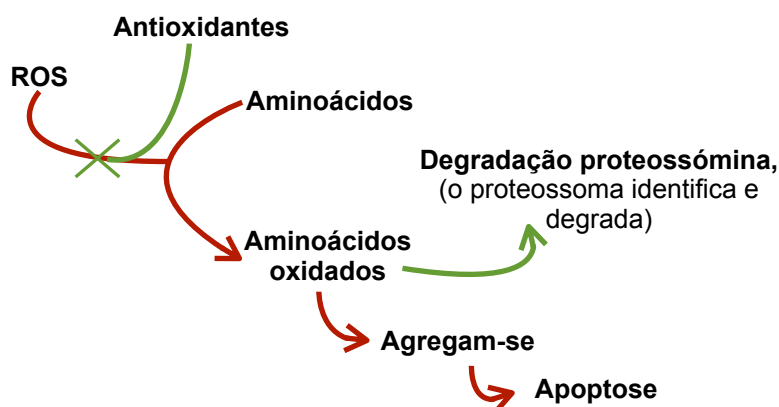
Os ROS podem lesionar o ADN (ácido desoxirribonucleico). Para tal, alteram a transdução de sinal, a regulação de genes, a expressão génica e por fim lesam o ADN. Como consequência, as mutações no ADN podem originar neoplasias ou levar a célula à apoptose (figura 7), (Ross, Block & Chang, 1979; Peter, Wartena, Kampinga & Konings, 1992; Boelsterli, 2003).

**Figura 7: Lesão do ADN por Espécies de Oxigénio Reactivo (ROS)**



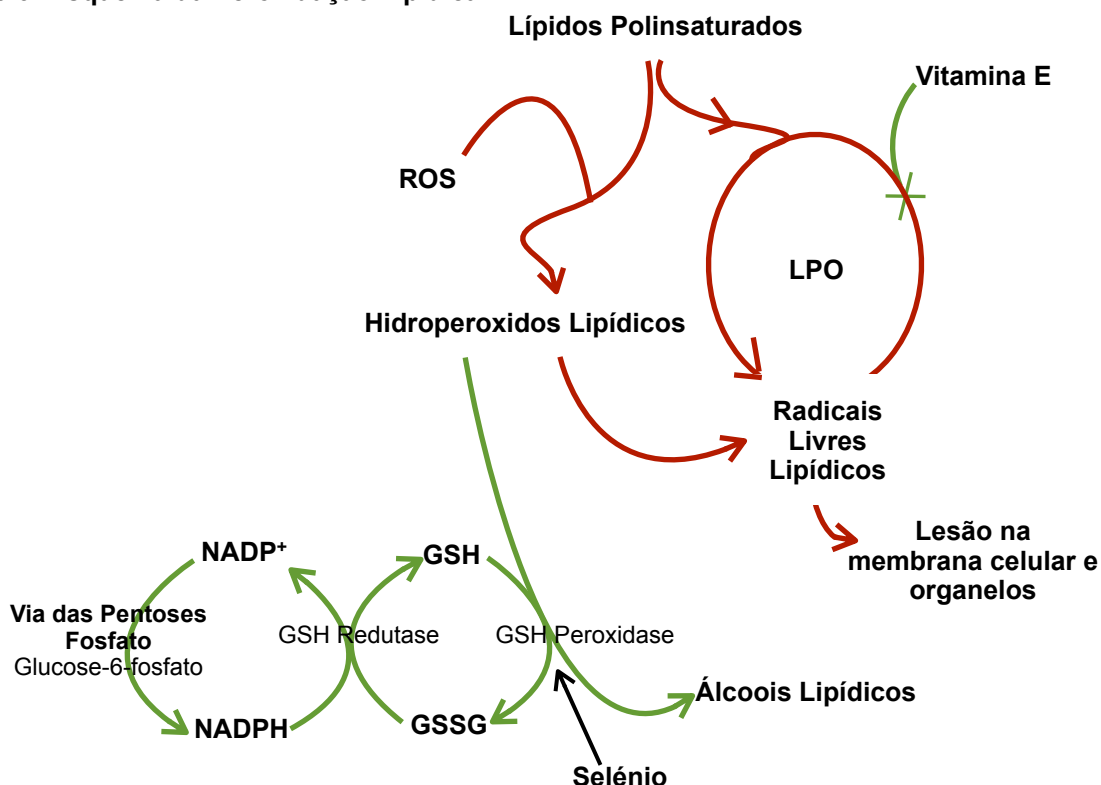
Os ROS podem igualmente lesar os aminoácidos. Os aminoácidos aromáticos ou os aminoácidos que contêm enxofre são os mais susceptíveis à oxidação. Estes, quando oxidados, podem formar grandes agregados proteicos tóxicos para a célula (figura 8). Se a dose for moderadamente tóxica, pode ocorrer activação e expressão proteica como resposta adaptativa. No entanto, se a dose for elevada, esse sinal leva à apoptose celular com necrose tecidual (Boelsterli, 2003).

**Figura 8: Lesão de Aminoácidos por Espécies de Oxigénio Reactivo (ROS)**



A peroxidação dos lípidos (LPO) é uma reacção em cadeia (figura 9) desencadeada pelos ROS (Bus et al., 1976). Os ROS, vão reagir com os lípidos polinsaturados (entre os quais estão os fosfolípidos da membrana celular) produzindo hidroperóxidos lipídicos. Estes, decompõe-se espontaneamente em radicais lipídicos na presença de iões de metais de transição (reacção de Fenton). Os radicais livres lipídicos vão voltar a reagir com os lípidos polinsaturados, formando mais radicais livres lipídicos, e assim sucessivamente. Esta é a reacção em cadeia da LPO (Bus et al., 1976; Boelsterli, 2003; Hu, 2003; Plumlee, 2004). A GSH (glutatião reduzido) destoxifica os hidroperóxidos lipídicos pela enzima GSH peroxidase formando álcoois lipídicos estáveis (Chow & Tappel, 1972; Bus et al., 1976; Hu, 2003; Serra et al., 2003). A Vitamina E consegue inibir a LPO (Block, 1979; Bus & Gibson 1984).

Figura 9: Esquema da Peroxidação Lipídica



No entanto, existem duas teorias opostas sobre se a LPO é o mecanismo de toxicidade do PQ. Uma defende que a LPO é a causa principal de toxicidade, a outra não crê que a LPO seja o mecanismo de toxicidade do PQ, pelo menos não o único (Bus et al., 1976; Cagen & Gibson, 1977; Omaye, Reddy & Cross, 1978; Shu, Talcott, Rice & Wei, 1979; Talcott, Shu & Wei, 1979; Kornbrust & Mavis 1980; Bus & Gibson 1984; Sandy, Moldeus, Ross & Smith, 1986; Melchiorri et al., 1996).

De todas as formas, não há consenso sobre a relação de toxicidade do PQ com a LPO, contudo, a maioria sugere que a LPO nem sempre é a causa primária da lesão celular, mas sim, um processo secundário ao ataque inicial.

#### 4.2.1- Outras substâncias capazes de reduzir o Paraquat

Como inicialmente foi referido, existem estudos que envolvem o Monóxido de Azoto (NO) no mecanismo de toxicidade do PQ. No entanto, estes estudos referem o NO como protector ou como indutor do stress oxidativo.

Estudos *in vitro* e modelos celulares, defendem que o aumento da toxicidade do PQ deve-se à Sintase do NO (NOS). Estes agem como diaforases (enzimas capazes de transferir electrões do NADPH para pequenas moléculas) gerando com o PQ o anião superóxido ( $O_2^-$ ). Esta reacção leva a uma diminuição da quantidade de NO formada pelo facto da NOS ficar ocupada (Day et al., 1999), sugerindo que:



Contrariamente, outros estudos mostram que após tratamento do epitélio pulmonar com NAME (Nitro-L-arginina-metil-éster), um inibidor não selectivo da NOS, o influxo de oxigénio



pela mitocôndria e pelo PQ não foi afectado, sugerindo que o NOS não interfere com o consumo de oxigénio pelo PQ e como tal, não interfere na sua actividade toxicológica (Gray et al., 2007).

#### 4.2.2- Local de acção do Paraquat

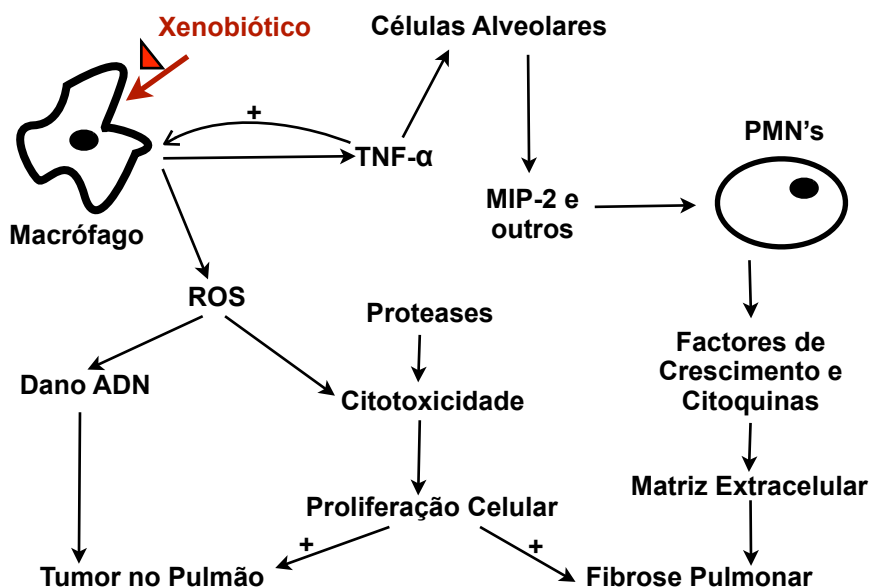
Em relação ao local dentro da célula onde o PQ actua, alguns estudos evidenciam ser dentro da mitocôndria interferindo nas reacções redox da cadeia mitocondrial, inibindo alguns dos seus complexos e aumentando a permeabilidade da membrana mitocondrial (Hirai, Witschi & Côté, 1985; Wang, Hirai & Shimada, 1992; Costantini, et al; 1995; Palmeira, Moreno e Madeira, 1995a).

Outros estudos defendem que a toxicidade do PQ ocorre no espaço intracelular interagindo com uma NADH desidrogenase microssomal, como a tioredoxinas redutase presentes no citosol. A mitocôndria poderá ser lesada secundariamente (Gage, 1968; Gray et al., 2007).

Outra hipótese, consiste na redução do PQ no espaço extracelular. Para tal, é necessário a intervenção dos macrófagos alveolares, já que apenas os macrófagos, neutrófilos e linfócitos conseguem produzir ROS extracelular, pois são os únicos que têm uma enzima NADPH dependente na sua membrana (Wong & Stevens 1985).

Estes ROS extracelulares, para além de danificarem o tecido, também agem como mediadores da libertação de substâncias quimiotácticas. Estas substâncias, são parcialmente libertadas pelos pneumócitos tipo II atraindo os macrófagos, linfócitos e polimorfo-nucleares neutrófilos (PMN's). Um número de factores de crescimento também são libertados (Factor de necrose tumoral alfa-TNF- $\alpha$ , e factores de crescimento). Como resultado, as células epiteliais e fibroblastos proliferam excretando colagénio e, ocorrendo em último caso fibrose (figura 10).

**Figura 10: Lesão tecidual por ROS extracelular**



#### 4.2.3- Súmula da toxicodinamia do Paraquat

Na figura 11 tenta-se evidenciar o resumo da toxicodinamia do PQ, em que após a sua redução, este leva à formação do Ânion Superóxido, um ROS. Este, por sua vez, começa uma reacção em cadeia levando ao aparecimento de mais dois ROS: Superoxido de Hidrogénio e o Radical Hidroxilo.

Estes três ROS induzem um stress oxidativo:

- Deplecção do NADP(H), privando os outros sistemas deste.
- Diminuição do surfactante pulmonar, pela diminuição do rácio NADP(H)/NADP e lesão dos pneumócitos.
- Sobreactivação da Via das Pentoses Fosfato, com consequente desvio da glucose da produção de ATP.
- Falência dos sistemas antioxidantes.
- Oxidação do ADN e Proteica.
- Peroxidação Lipídica.

## APOPTOSE/MORTE CELULAR

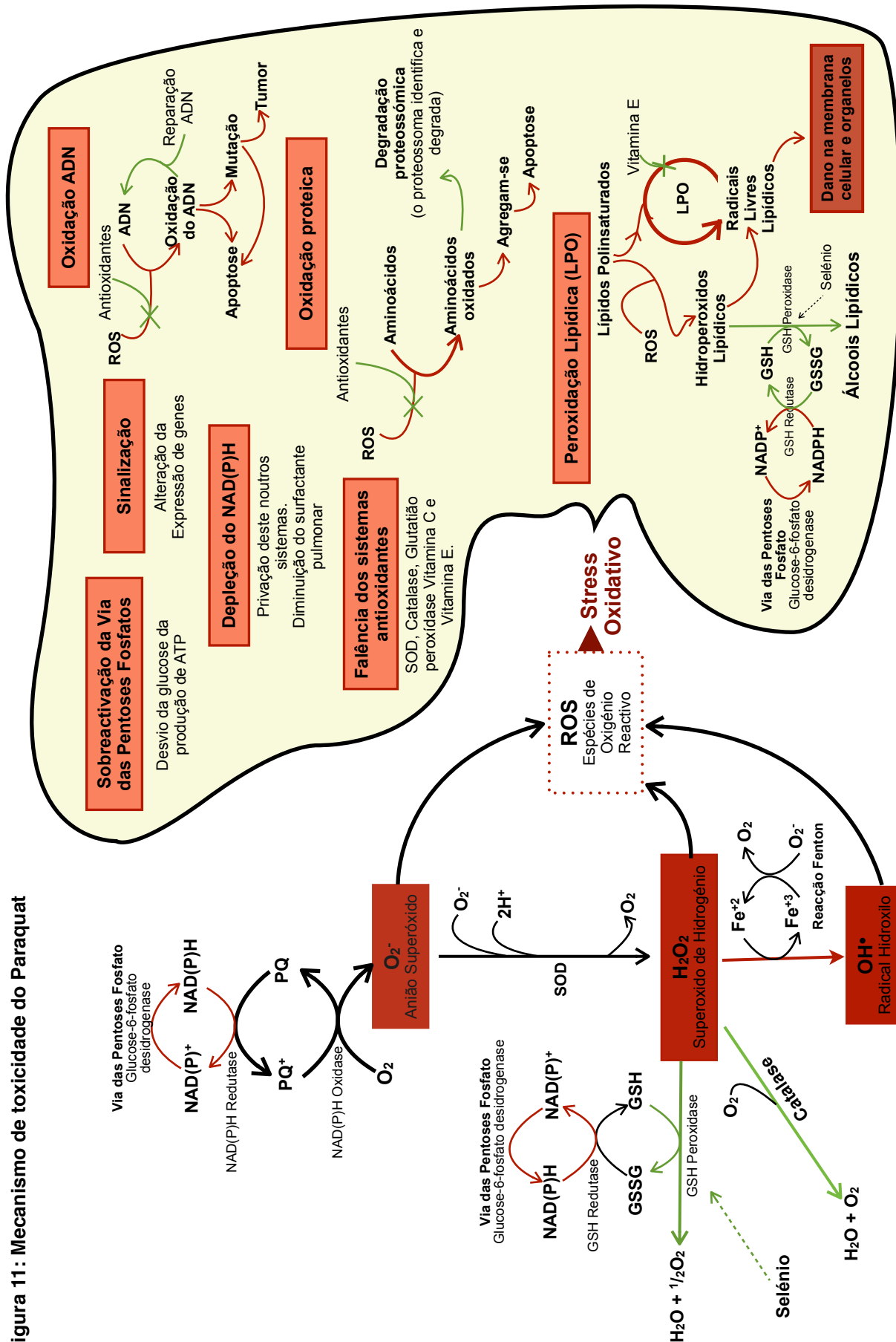


Figura 11: Mecanismo de toxicidade do Paraquat

#### 4.2.4- Periculosidade consoante as vias de exposição

##### Periculosidade por via Oral

A ingestão é a via de exposição mais comum. A DL 50 (Dose Letal 50) por via oral nos animais varia entre os 22 e os 262mg/kg (Plumlee, 2004). Entre os animais mais resistentes ao paraquat encontramos as galinhas, os perus e os ratos, sendo os mais sensíveis o cão, o gato e o porco, tal como podemos confirmar pelo intervalo das DL50 apresentadas na tabela 1. A Agência de Protecção ao meio ambiente dos Estados Unidos (EPA, 1997), na sua decisão sobre a elegibilidade para a renovação e registo (Reregistration Eligibility Decision - RED), avalia o PQ como moderadamente tóxico via oral, Categoria II, requerendo aplicadores certificados.

**Tabela 1: Dose Letal 50 via oral nos animais**

Espécie	Intervalo da DL50 (mg/kg)
Galinha	300-380 <sup>1</sup>
Peru	290 <sup>2</sup>
Rato	93.4-200 <sup>1; 2; 3; 4; 5; 6; 7</sup>
Coelho	50-150 <sup>2</sup>
Ovelha	50-75 <sup>1; 2</sup>
Porco Índia/Cobaio	30-80 <sup>1; 3; 4</sup>
Vaca	30-75 <sup>1; 2; 3; 5</sup>
Gato	30-50 <sup>1; 2; 3; 4</sup>
Cão	25-50 <sup>2; 5; 8</sup>
Porco	25-50 <sup>2</sup>
Humanos	3-40 <sup>2; 3; 5; 9</sup>

Legenda: 1-Howe & Wright, 1965; 2-Beasley, 1999; 3-Klaassen, Amdur & Doull, 1986; 4-Couto, 1989; 5-Paraquat, 1996; 6-IPCS & INCHEM, 2000; 7-Comissão Europeia, 2003; 8-Campbell & Chapman, 2000; 9-Reigart & Roberts, 1999b.

##### Periculosidade por via Dérmica e irritação ocular

Relativamente à possibilidade de toxicidade sistémica por exposição dérmica, a EPA (1997) coloca-o na Categoria III, levemente tóxico. No entanto, o PQ causa severa irritação ocular e mínima irritação dérmica, pertencendo para estes efeitos, às categorias II e IV respectivamente.

A JMPR (2003) e a Comissão Europeia (2003) também o consideram levemente irritante para a pele e moderadamente irritante para os olhos do coelho.

Um estudo, onde se aplicou PQ na pele de porco revelou edema intracelular, descolamento entre a derme e a epiderme e uma mínima absorção pela pele (Srikrishna, Riviere & Monteiro-Riviere, 1992).

A DL 50 do coelho varia de 350 a 660 mg/kg e no rato de 80 a 200 mg/kg (tabela 2).

**Tabela 2: Dose Letal 50 via cutânea nos animais**

Espécie	Intervalo da DL50 (mg/kg)
Rato	80-200 <sup>1; 2</sup>
Coelho	350-660 <sup>1; 2; 3</sup>
Peru	500 <sup>1</sup>

Legenda: 1- Beasley, 1999; 2- Comissão Europeia, 2003; 3- Howe & Wright, 1965

### **Periculosidade por via Inalatória**

O PQ é altamente tóxico para o pulmão, no entanto, quando exposto pela via inalatória a toxicidade deste é considerada não relevante.

A Reunião Conjunta sobre Resíduos de Pesticidas da Organização das Nações Unidas (JMPR, 2003) considera que o PQ lesiona as vias aéreas superiores.

A Agência de Protecção ao meio ambiente dos Estados Unidos (EPA, 1997) coloca o PQ por via inalatório na categoria I, altamente tóxico. Contudo, nota que não é um ponto crítico para a toxicidade sistémica, pois as partículas dos pulverizadores estão entre os 400-800µm, bem acima da faixa respirável (<10µm) e apenas 0,2% se encontram nessa faixa inalável.

#### **4.2.5- Toxicidade do Paraquat**

##### **Toxicidade Hepática**

O PQ administrado a murganhos por via intraperitoneal demonstrou uma diminuição da GSH no fígado, o que não se verificou no pulmão. Este facto sugere uma diferença nos antioxidantes das células ou uma acção em locais celulares diferentes (Bus et al., 1976).

Palmeira, Moreno & Madeira (1995b) usaram culturas de hepatócitos de ratos, mostrando que o metabolismo do PQ leva ao rápido esgotamento da GSH e proteínas ricas em tiol, a uma diminuição do rácio GSH/GSSG, a uma indução da LPO e à diminuição da viabilidade celular, indicando este ser hepatotóxico.

##### **Toxicidade Renal**

Um estudo não invasivo para tentar localizar a lesão renal, recorreu ao uso da espectroscopia de ressonância magnética nuclear protónica de alta resolução. Os resultados sugeriram necrose da porção recta do túbulo contornado proximal (Bairaktari, Katopodis, Siamopoulos & Tsolas 1998).

*In vitro*, o PQ também demonstrou ser tóxico para os túbulos renais proximais (Molck & Friis, 1997; Machaalani et al., 2001).

##### **Toxicidade Reprodutiva**

O PQ é capaz de atravessar a placenta humana, no entanto, para a reprodução ser afectada, são necessárias doses mais elevadas que as doses tóxicas maternas (Siddiqui et al., 1981). O feto parece tolerar a intoxicação por PQ enquanto dependente da circulação placentária (Tsatsakis et al., 1996).

Bus et al. (1975), através de um estudo em murganhas e ratas grávidas, não demonstraram teratogenicidade, apenas um atraso na ossificação das estérnebras. A toxicidade fetal (morte e reabsorção) foi maior com o Diquat do que com o Paraquat.

A JMPR (2003) e a EPA (1997), através de estudos em ratos, não observaram evidências de que o PQ esteja associado a efeitos reprodutivos. Prejuízos na fertilidade não foram analisados nestes estudos e casos de teratogenicidade não foram reportados em qualquer

dose, com exceção de ratos e murganhos. Nos testes reprodutivos e de teratogenicidade o NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) da cria era igual ao da mãe. O NOEL (*No Observed Effect Level*) materno era tanto ou mais conservador que o NOEL para o desenvolvimento fetal.

A Comissão Europeia (2003) considerou que o PQ não tinha efeito específico sobre a reprodução e era apenas embriotóxico nas doses maternalmente tóxicas.

### **Toxicidade Carcinogénica e mutagénica**

Estudos em ratos revelaram que o PQ não é carcinogénico, já que a incidência de tumor primário no pulmão em ratos foi igual no grupo teste e no grupo controlo (JMPR, 2003). A EPA (1997) e a Comissão Europeia (2003) classificou-o como não carcinogénico em humanos. O PQ in vitro revelou potencial mutagénico (JMPR, 2003).

### **Toxicidade do Sistema Nervoso**

A EPA (1997), a Comissão Europeia (2003) e a JMPR (2003) não consideram que exista qualquer neurotoxicidade induzida pelo PQ quando exposto por via oral, já que todos os estudos que apresentaram toxicidade neurológica o PQ foi administrado por via sistémica.

No entanto, foi demonstrado que o PQ consegue penetrar a barreira hemato-encefálica e acumular-se em diferentes regiões no cérebro (Rose et al., 1976; Lindquist, Larsson & Lyden-Sokolowski, 1988; Bagetta, Iannone, Nistico & Stephenson, 1992; Corasaniti & Nistico, 1993; Tawara et al., 1996; Corasaniti, Strongoli, Rotiroti, Bagetta & Niticó, 1998; Brooks, Chadwick, Gelbard, Cory-Slechta & Federoff, 1999).

Por outro lado, vários estudos mostram a importância da exposição ambiental do PQ na patogénese da Doença de Parkinson (PD, *Parkinson Disease*). Primeiro, o PQ é estruturalmente semelhante ao MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), uma neurotoxina que se suspeita estar envolvida na PD. Segundo, quando o PQ é administrado via intraperitoneal (IP) em ratos e murganhos, associado ou não ao Maneb (MB), ocorreu uma degenerescência dopaminérgica selectiva, causou hipoactividade e aumentou a vulnerabilidade aos efeitos adversos da neurotoxina MPTP. Numa experiência, aumentou ainda os níveis de  $\alpha$ -sinucleína, um marcador das doenças neurodegenerativas, como a PD. Existe assim a possibilidade de o PQ poder aumentar o risco ambiental que leva à doença de Parkinson (Barbeau, Dallaire, Buu, Poirier & Rucinska, 1985; Tawara et al., 1996; Brooks et al., 1999; Thiruchelvam, Richfield, Baggs, Tank & Cory-Slechta, 2000; Manning-Bog et al., 2002; McCormack et al., 2002).

Estes mesmos dados foram reportados quando o PQ foi administrado cronicamente via oral em murganhos adultos (Fredriksson, Fredriksson & Eriksson, 1993).

Thiruchelvam, Richfield, Goodman, Baggs & Cory-Slechta (2002) sugerem que exposições pós-natais ao herbicida levam a uma redução da população das células do sistema nigrostriatal dopaminérgico, o que juntamente com a perda normal destas através do envelhecimento, pode levar ao aparecimento precoce da PD.

## 5. QUADRO CLÍNICO

Os animais que mais frequentemente estão expostos a envenenamentos por PQ, são os cães e os bovinos sendo a via de exposição oral a mais comum.

A maioria dos casos ocorre de forma acidental, como por exemplo, a ingestão de ervas previamente tratadas, ingestão de carcaças com veneno usada para iscos de animais selvagens ou ingestão do vômito de outro cão intoxicado (Almeida et al., 2007). Embora menos frequentes, as contaminações por exposição dérmica e oftalmológica são igualmente possíveis quando os animais se roçam por ervas tratadas com o PQ.

Na ilustração do quadro clínico recorreu-se frequentemente a referências de medicina humana, porque a literatura relativa a animais de companhia não é abundante. No entanto, constatou-se pela bibliografia consultada (Almog & Tal, 1967; Hudson et al., 1991; Erickson et al., 1997; Botella de Maglia & Belenguer, 2000; Hong et al., 2005; Sittipunt, 2005; Agarwal et al., 2006), que o Homem e os animais acabam por ter sintomas e sinais histopatológicos muito parecidos, especialmente no caso do cão e do gato.

### 5.1- Sintomas

Consoante a dose ingerida, os sinais clínicos podem demorar desde algumas horas a alguns dias a aparecer. O quadro sintomatológico é típico e está bem descrito na literatura, embora varie muito consoante a espécie e a dose de PQ envolvida, podendo este abarcar todos ou apenas alguns dos sintomas descritos em seguida.

Quando ocorre exposição dérmica, o animal apresenta uma dermatite com eritema, vesículas e ligeira hiperqueratose (Klaassen et al., 1986). A probabilidade de toxicidade sistémica ocorre aquando da exposição prolongada do escroto ou perineo, contacto com feridas ou úlceras, ou então no caso de grandes áreas de pele contaminadas (Syngenta, Guy's & St Thomas' Hospital, 2003). Um estudo com exposição dérmica em coelhos apresentou contaminação oral por lambedura mesmo após descontaminação da pele. Crê-se que o estrato córneo da pele pode agir como reservatório do PQ, levando à contaminação aquando da lambedura (Clark, McElligott & Hurst, 1966).

No homem, quando existe exposição oftalmológica ocorre uma blefarite, necrose conjuntival, queratite progressiva com opacificação da córnea e perda da acuidade visual (Caldas, 2000). O aparecimento de epistaxes pode ocorrer após exposição inalatória (IPCS & INCHEM, 2000).

A toxicidade sistémica por exposição ao PQ por via oral, está associada a um conjunto de sintomas que se assemelham a muitas outras doenças, o que torna o diagnóstico de envenenamento por PQ difícil.

No geral aparecem três tipos de quadros clínicos (Rogers, Spillane, Fenlon & Henaghan 1973; Barton & Gaskell, 1982; Darke, 1992; Lorgue, Lechenet & Riviére, 1996; Gfeller & Messonnier, 1998; Beasley, 1999; Caldas, 2000; Campbell & Chapman, 2000; IPCS & INCHEM, 2000; Serra et al., 2003; JMPR, 2003; King, 2004):

### **Casos pouco graves (subagudos)**

Estas situações em humanos ocorrem quando as doses são inferiores a 20-30 mg/kg, esperando-se nestas situações uma recuperação total (Pinheiro, 2002; Syngenta et al., 2003). Tanto no Homem como nos animais, estes quadros podem-se dividir em três fases consoante os sintomas e o tempo que estes demoram a aparecer (Plumlee, 2004):

- A *primeira fase* ocorre entre o primeiro e o terceiro dia, podendo esta ser assintomática ou não.

O animal pode apresentar alterações gastrointestinais como vômito, salivação, anorexia, perda de peso, letargia, desidratação, hematemese, melena, dor abdominal cranial, diarreia, pirexia, polidipsia, diminuição da motilidade intestinal e até mesmo íleo paralítico (embora este último sintoma seja mais comum com o diquat). As mucosas expostas ao PQ, nomeadamente as do aparelho digestivo podem encontrar-se dolorosas, irritadas, com exsudação, descamação e por vezes ulceradas. O animal pode apresentar uma esofagite e estomatite. A perfuração esofágica é rara, mas pode ocorrer, levando a uma mediastinite. A lesão hepática e renal nesta altura é mínima ou ausente.

Por vezes, nos cinco dias seguintes, o animal pode aparentar uma melhoria clínica.

- A *segunda fase* ocorre dois a três dias a seguir à ingestão. O animal pode apresentar insuficiência renal aguda (IRA) e síndrome de fanconi, com hematúria, azotémia, oligúria ou anúria. A lesão renal deve-se quer à toxicidade do PQ como à hipovolémia. Esta lesão renal tende a ser reversível, voltando aos parâmetros normais após alguns dias (IPCS & INCHEM, 2000). As lesões hepáticas não são tão frequentes, já que usualmente apenas ocorrem com doses elevadas de PQ. Em humanos, está descrito a ocorrência de insuficiência cardíaca e arritmias. Nos animais pode haver arritmias e défice de pulso (King, 2004).
- A *terceira fase* ocorre nos dois a dez dias a seguir à ingestão. O animal pode apresentar uma insuficiência respiratória progressiva ou o chamado síndrome de stress respiratório agudo (ARDS, *Acute respiratory distress syndrome*), que consiste em taquipneia, dispneia, cianose, e à auscultação pulmonar ouvem-se ferveores húmidos. Pode desenvolver tosse, hemoptise e secreções brônquicas. O pulmão vai perdendo o surfactante pulmonar, fica edemaciado e hemorrágico, sofrendo posteriormente um processo de fibrose. O ritmo respiratório é sempre rápido, mas pode ser superficial ou profundo. Esta lesão pulmonar é progressiva e dose dependente, podendo evoluir até aos 21 dias após a ingestão. A morte pode ocorrer ao fim deste tempo por hipoxémia grave e acidose metabólica. O animal pode no entanto morrer logo nos primeiros 7 a 8 dias por edema pulmonar e insuficiência orgânica geral. Os animais que sobrevivem podem ficar com lesões respiratórias permanentes, como por exemplo, intolerância ao exercício (Gfeller & Messonnier, 1998; Beasley, 1999).



### ***Casos graves (agudos)***

Nestes casos, os animais, nomeadamente o cão, podem apresentar excitação do sistema nervoso central (SNC), ataxia e convulsões seis horas após a ingestão. O aparelho digestivo também é afectado à semelhança do quadro subagudo, mas os sintomas aparecem mais cedo. Pode ocorrer insuficiência renal e possível insuficiência hepática. Posteriormente, começa a desenvolver-se a ARDS. Neste quadro, o animal pode aparecer inicialmente apenas com taquipneia e bradicardia que agrava para dispneia com taquicardia e cianose. A morte ocorre em sete a dez dias por insuficiência respiratória (Klaassen et al., 1986; Couto, 1989; Darke, 1992; Gfeller & Messonnier, 1998; Beasley, 1999; Campbell & Chapman, 2000; Syngenta et al., 2003).

Em Humanos, os quadros agudos correspondem a doses superiores a 20-30mg/kg e inferiores a 40-50mg/kg (Pinheiro, 2002; Syngenta et al., 2003).

### ***Casos muito graves (fulminantes)***

Os animais apresentam um quadro de vômito pouco depois da ingestão. Ao fim de uma hora apresentam excitabilidade do SNC e ataxia. Três horas depois, estão imóveis e morrem por insuficiência respiratória (Couto, 1989). Em humanos, este quadro fulminante ocorre quando ingerem doses superiores a 40-55 mg/kg (Pinheiro, 2002; Syngenta et al., 2003).

Como foi anteriormente mencionado, o quadro sintomatológico apesar de típico varia consoante a espécie animal. Normalmente, este consiste em sintomas gastrointestinais e respiratórios, no entanto, no caso dos bovinos os sintomas respiratórios são menos frequentes. Nos coelhos, a mortalidade pareceu dever-se à inapetência e adipsia devido à esofagite e glossite ocorridas após a administração por via oral do PQ. Não foi igualmente demonstrado qualquer lesão pulmonar quando o PQ foi administrado via IP, o que revela a resistência desta espécie ao PQ (Butler & Kleinerman, 1971).

Os sintomas que são descritos de seguida foram registados no homem, não tendo sido encontrados artigos que descrevam estes sintomas em animais.

No caso de mulheres grávidas, o PQ atravessa a placenta onde atinge valores mais elevados que no sangue materno, chegando a ser 4 a 6 vezes superior (Pinheiro, 2002; Serra et al., 2003). Tsatsakis et al. (1996) indicam que o feto humano tolera bem o PQ enquanto dependente da circulação materna, no entanto, quando a intoxicação ocorre após as 30 semanas de gestação (fase em que se formam os pneumócitos tipo II), o feto já é exposto ao oxigénio e começa a demonstrar manifestações de intoxicação pelo PQ, registando-se após o parto uma insuficiência multiorgânica.

No homem, também está relatada estase do ducto pancreático, insuficiência pancreática, aumento da amilase sérica, casos de ansiedade, leucoencefalopatia hemorrágica na totalidade do sistema nervoso central, hemorragias, desmielinizações focais e meningite hemorrágica (Serra et al., 2003).

Durante a pesquisa bibliográfica só foram encontrados cinco artigos que relatavam o envenenamento por PQ em animais de companhia. No cão, o vômito, anorexia e letargia foram os sintomas iniciais mais comuns, não tendo a ulceração oral tido grande relevância. Contudo, cães com úlceras orais pareciam ter melhor prognóstico, ao contrário do que acontece no homem (Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Bischoff et al., 1998; Cope et al., 2004; Shuler, DeBess, Scott & Stone, 2004).

Alguns cães apresentaram hipertensão e IRA. Praticamente todos apresentaram insuficiência respiratória em algum ponto da sua evolução clínica. A taquipneia relacionou-se com a mortalidade, tendo esta sido elevada, onde do total de 38 casos de envenenamento em cães descritos, só 3 sobreviveram (Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Bischoff et al., 1998; Cope et al., 2004; Shuler et al., 2004).

Não foi possível isolar a substância PQ em todos os casos reportados. O diagnóstico inicial foi difícil, pois apesar de a história clínica por vezes indicar um local de exposição comum, o facto de terem sido vistos a ingerir algo, levou a que se pensasse num diagnóstico de gastroenterite aguda, tendo mesmo num dos animais a intoxicação sido mascarada por um corpo estranho no estômago (Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Bischoff et al., 1998; Cope et al., 2004; Shuler et al., 2004).

Intoxicações por PQ em gatos ainda foram menos reportados, apenas Johnson & Huxtable, (1976) relataram um caso de um gato que ingeriu erva tratada com PQ (20%) não diluído no dia anterior. Foi visto cerca de 5 horas após ingestão da erva, quando o exame clínico aparentava estar normal. Apresentou 18 horas mais tarde sintomas gastrointestinais (vômitos e melena). Ao terceiro dia estava letárgico, tinha anorexia, salivação e ulceração extensa da língua. Ao fim de 30 dias piorou da dispneia. Estava deprimido, anorético, desidratado, taquicárdico e tinha as mucosas pálidas. À auscultação torácica apresentava sons cardíacos abafados, e fervores secos. Pensou-se em fibrose pulmonar tendo-se instituído dexametasona. Ao 41º dia, o animal apresentava um quadro clínico normal e já comia. Seis meses depois, a frequência respiratória encontrava-se elevada, tirando isso, o gato encontrava-se bem. Estes autores descrevem outro caso de um gato que apresentou um quadro de depressão súbita, que evoluiu para tetraplegia e morte em 5 horas. Na necrópsia, a bexiga tinha uma hemorragia da parede com necrose extensa do epitélio de transição. Tinha igualmente necrose do epitélio da língua, dos túbulos renais, e da parede alveolar. Na história pregressa descobriu-se que o jardim tinha sido tratado com PQ no dia anterior ao gato ter ficado doente.

## 5.2- Meios de Diagnóstico

### 5.2.1- Exame Radiológico

Na sua maioria, o quadro radiológico não corresponde à gravidade dos sintomas clínicos observados (Darke et al., 1977; Campbell & Chapman, 2000).

No início, os pulmões podem parecer hiperlucientes devido à dispneia, não fornecendo dados úteis para o diagnóstico (Cope et al., 2004). No 2º a 7º dia após ingestão os pulmões começam a alterar-se, inicialmente aparece um padrão intersticial (devido à destruição dos pneumócitos e congestão dos capilares), posteriormente surge um padrão alveolar (devido ao edema pulmonar e exsudado fibrinoso) (Kealy & Mallister, 2005). Em fases terminais evolui para um padrão de fibrose pulmonar (padrão intersticial ou/e brônquico). No geral, observa-se um padrão misto (alveolar e intersticial), (King, 2004).

Em alguns casos pode aparecer um pneumomediastino. Este ocorre em cerca de 25% dos casos nos animais, sendo apenas de 18,7% nos humanos (Pinheiro, 2002; King, 2004). A acompanhar esta evolução também se nota um aumento da restrição do volume pulmonar e uma diminuição da *compliance* (Gfeller & Messonnier, 1998; Bischoff et al., 1998; Beasley, 1999; Campbell & Chapman, 2000; Cope et al., 2004; Shuler et al., 2004).

Em alguns casos, as lesões pulmonares mantêm-se por muito tempo e no caso de ocorrer fibrose pulmonar, esta pode ser permanente (Johnson & Huxtable, 1976).

A nível abdominal pode haver uma falha de detalhe, que induz um diagnóstico de pancreatite inicial (Cope et al., 2004)

### 5.2.2- Análises laboratoriais

**Bioquímicas:** pode haver um aumento da ureia e da creatinina por lesão renal (Darke et al., 1977; Campbell & Chapman, 2000; Shuler et al., 2004; Cope et al., 2004). No homem, as transaminases, bilirrubina, amilase, lipase e creatinina-quinase podem estar aumentadas (Pinheiro, 2002; Cope et al., 2004). Estudos em Beagles revelaram que todos os cães apresentavam hiperglicémia pós administração de PQ, possivelmente devido ao cortisol e às catecolaminas estarem aumentadas e à insulina estar diminuída (Giri et al., 1983).

**Hemograma:** os cães podem apresentar Leucocitose neutrofílica e monocítica (Darke et al., 1977).

**Gasimetria:** os cães apresentam hipoxia (pressão arterial de oxigénio-PaO<sub>2</sub><50mmHg), hipocapnia (pressão arterial de dióxido de carbono-PaCO<sub>2</sub><50mmHg), acidose metabólica (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>< 20mEq/L) e a saturação da hemoglobina periférica (SpO<sub>2</sub>) ronda os 85% (Cope et al., 2004).

**Ionograma:** os cães podem apresentar hipocaliémia, hiponatrémia e hipoclorémia devido aos sintomas gastrointestinais graves, desidratação e vômito (Bischoff et al., 1998; Cope et al., 2004). Alguns animais exibem hiperfosfatémia (Cope et al., 2004).

**Urianálise:** o cão pode apresentar proteinúria, aminoacidúria, albuminúria, hematúria, piúria, glicosúria, isostenúria, aumento da excreção de sódio, fósforo e ácido úrico (Johnson & Huxtable, 1976; Reigart & Roberts, 1999b; Cope et al., 2004).

### 5.2.3- Necrópsia

A lesões encontradas na necrópsia nos animais podem indicar o tóxico em causa, ou descartarem de vez a possibilidade de intoxicação.

Ao nível do tubo digestivo nos animais encontram-se lesões ulceradas na mucosa bucal, faríngea e na língua, assim como lesões de gastrite hemorrágica, congestão duodenal, esplenomegalia, hepatomegalia, petéquias e degenerescência gorda do fígado (Johnson & Huxtable, 1976; Couto, 1989; Lorgue et al., 1996; Campbell & Chapman, 2000).

Os pulmões estão hepatizados, hemorrágicos, edematosos e quando colocados em água afundam-se. Apresentam várias zonas de atelectasia e outras enfisematosas. A traqueia pode apresentar secreções espumosas (Clark et al., 1966; Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Beasley, 1999; Campbell & Chapman, 2000; Cope et al., 2004).

Nos casos crónicos, os pulmões encontram-se pequenos e fibróticos com perda de elasticidade (Beasley, 1999).

As lesões renais consistem em pequenos focos necróticos, no entanto, em alguns casos, os rins apresentavam-se pálidos, sugerindo isquemia renal (Bischoff et al., 1998; Shuler et al., 2004; Cope et al., 2004). Houve um caso de um gato que apresentou uma bexiga hemorrágica com necrose extensa do epitélio de transição (Johnson & Huxtable, 1976).

No homem e animais pode-se observar áreas necróticas no miocárdio, artéria coronária e adrenais, assim como congestão da cápsula das adrenais (Caldas, 2000; Campbell & Chapman, 2000).

### 5.2.4- Histopatologia

A lesão pulmonar no homem e nos animais pode ser caracterizada por duas fases, a destrutiva e a proliferativa. A duração de cada uma varia com a espécie (no homem é mais curta que nos animais: a fase destrutiva dura 2 a 7 dias e a fase proliferativa dura 1 a 4 semanas).

A fase destrutiva, caracteriza-se por congestão dos capilares alveolares, mantendo preservado o endotélio capilar. Existe edema intra-alveolar que depois passa a exsudado fibrinoso. Ocorre hemorragia intra-alveolar e desintegração do epitélio alveolar com destruição dos pneumócitos tipo I (apresentam-se tumefactos, com elevada quantidade de mitocôndrias e ribossomas). Seguidamente, lesionam-se os pneumócitos tipo II (levando a uma perda de surfactante pulmonar e colapso alveolar). O pulmão começa com uma resposta inflamatória aguda encontrando-se abundantes polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos e alguns eosinófilos (Couto, 1989; Darke, 1992; Gfeller & Messonnier, 1998; Beasley, 1999; Reigart & Robert, 1999b; Campbell & Chapman, 2000; Xarau & Laita, 2000; Serra et al., 2003; Almeida et al., 2007).

A fase proliferativa é caracterizada por fibrose intersticial. Começam a aparecer pró-fibroblastos que se transformam em fibroblastos e produzem colagénio e fibrina. Esta fibrose começa em torno dos bronquíolos e vasos sanguíneos pulmonares.

A reepitelização pulmonar fica comprometida, pois as células progenitoras dos pneumócitos tipo I (que são os pneumócitos tipo II) foram destruídas e a resposta inflamatória faz aumentar o número de enzimas proteolíticas que degradam a membrana basal, impedindo a reepitelização do mesmo (Couto, 1989; Darke, 1992; Gfeller & Messonnier, 1998; Beasley, 1999; Reigart & Robert, 1999b; Campbell & Chapman, 2000; Xarau & Laita, 2000; Serra et al., 2003; Almeida et al., 2007).

No geral, quer no homem quer nos animais, podemos encontrar pulmões congestionados e edematosos, edema peribronquiolar e perivascular, necrose focal do epitélio terminal dos bronquíolos e ductos alveolares. As paredes alveolares encontram-se espessadas devido à proliferação celular dos fibroblastos que levam à fibrose intersticial. Encontram-se alguns macrófagos e polimorfonucleares assim como proliferação e hiperplasia dos pneumócitos tipo II (Clark et al., 1966; Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Bischoff et al., 1998; Cope et al., 2004)

No fígado ocorre degenerescência gorda e vacuolização dos hepatócitos da região centrolobular. Pode existir colestase e inflamação portal assim como edema, degenerescência e necrose da vesícula biliar e dos canais biliares intra e extra-hepáticos (Clark et al., 1966; Beasley, 1999; Serra et al., 2003).

O rim apresenta necrose dos túbulos contornados proximais e dos glomérulos, levando à perda de proteína para o espaço de Bowman. (Clark et al., 1966; Johnson & Huxtable, 1976; Beasley, 1999; Serra et al., 2003; Cope et al., 2004)

As adrenais apresentam-se congestionadas e a zona glomerulosa/cortical apresenta áreas necrosadas (Clark et al., 1966; Sone et al., 1989).

## 6. DIAGNÓSTICO TOXICOLÓGICO

Diagnósticos etiológicos de casos de suspeita de envenenamento não se devem apenas basear nos resultados de análises toxicológicas nem apenas no quadro clínico, mas sim, na conjunção dos dois (The Merck Veterinary Manual, 2008a), já que podem aparecer falsos positivos e falsos negativos.

Deve existir uma boa anamnese, uma descrição pormenorizada dos sintomas clínicos e sua cronologia de aparecimento. Também é essencial descrever qual o tratamento implementado, a resposta ao mesmo e a morbilidade ou mortalidade. No geral, é importante ser minucioso para se conseguir um diagnóstico o mais fiável possível. Mesmo assim, tal não será suficiente na maioria dos casos para um diagnóstico etiológico.

### 6.1- Recolha de amostras para o Laboratório

As amostras a enviar devem ser escolhidas consoante o tóxico em causa, por isso é importante ter em conta o seu comportamento tóxicocinético.

As amostras podem ser recolhidas no animal vivo ou morto, ou então no seu habitat (Oliveira, Oliveira & Colaço, 2002).

#### **Amostras recolhidas *in vivo***

Nos casos de suspeita de envenenamento por PQ, as amostras mais importantes são mencionadas por ordem de preferência:

- *Conteúdo gástrico*: é a amostra principal, pois a maioria das exposições a PQ nos animais são por via oral. Assim sendo, este é o compartimento onde se encontra a maior concentração do tóxico (80% do ingerido), pois a maior parte não é absorvido. Pode ser recolhido em casa pelo dono, se o animal lá vomitar (desde que instruído para tal) ou já no veterinário aquando da lavagem gástrica ou indução do vômito. Deve ser analisado macroscopicamente à procura de plantas, iscos, materiais estranhos, etc. (Oliveira et al., 2002).
- *Urina*: Não é necessário adicionar nada à urina para conservá-la. O PQ, quando armazenado em amostras de urina ácida, é estável por três meses, não sofrendo qualquer alteração tanto à temperatura ambiente, como à de 4°C e de -20°C (Koivunen et al., 2005). O PQ ao ser eliminado em natureza pelo rim, torna a urina uma das amostras de eleição.
- *Sangue*: Quando o tóxico está presente no sangue indica, já com alguma fiabilidade, que o paciente esteve exposto ao mesmo (Oliveira et al., 2002). No caso do PQ, pode-se enviar para análise sangue total, plasma heparinizado ou soro. É preferível na pesquisa de PQ usar plasma ao soro, pois na mesma amostra sanguínea o PQ no plasma encontra-se cerca de três vezes mais concentrado que no soro (Syngenta et al., 2003).

### **Amostras recolhidas em animais mortos**

A necrópsia e a consequente recolha de amostras, deve ser feita o mais expedito possível. Devem ser recolhidos dois tipos de amostras: umas para análise histopatológica e outras para análise toxicológica.

- *Conteúdo gástrico e intestinal*: pelos mesmos motivos anteriormente mencionados o conteúdo gástrico é muito importante. No entanto, devido ao animal estar morto deve-se enviar para análise a totalidade do conteúdo gástrico e do conteúdo intestinal. Estas duas amostras são importantes no caso do PQ visto o tempo de eliminação via fecal ser demorado.
- *Fígado*: No caso do PQ o fígado não é o órgão alvo, como tal, as concentrações deste tóxico detectadas analiticamente vão ser baixas. Mesmo assim, uma amostra de fígado deve ser sempre enviada.
- *Rim*: é igualmente um órgão importante por excretar o PQ, pelo que deve colher-se amostras para detecção do mesmo.
- *Urina*: deve ser recolhida e enviada pelos motivos anteriormente descritos.
- *Sangue*: deve ser recolhido logo após a morte, pelos motivos anteriormente descritos.
- *Encéfalo*: Para pesquisa de PQ, pode-se tentar observar lesões histopatológicas nos neurónios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo. No entanto, a pesquisa da presença de PQ no cérebro é difícil, pois este encontra-se em baixas concentrações, consequência de não ser lipossolúvel e atravessar em pouca quantidade a barreira hematoencefálica. A utilização do encéfalo é pouco frequente, pois envolve serrar o crânio e exige técnicas laboratoriais muito apuradas de purificação. Nestas amostras é difícil obter extractos totalmente purificados (Oliveira et al., 2002).
- *Pulmão*: é o órgão alvo do PQ e, como tal deve ser enviado para análise toxicológica.

### **Amostras recolhidas do Habitat do animal**

- *Água*: cerca de 1L (Plumlee, 2004)
- *Plantas*: enviar a planta inteira, congelada, fresca ou seca (Plumlee, 2004)
- *Alimento*: Seco (1kg) como granulado e farinado. Alimento fresco (2kg) como erva, feno e silagem. Palha 500g (Lorgue et al., 1996)

## 6.2- Envio das amostras para laboratório

Junto das amostras deve seguir um relatório completo onde se refere: anamnese, história clínica completa e sua cronologia, modo de vida do animal, número de animais afectados, qual a morbilidade e mortalidade, tratamentos efectuados e resposta aos mesmos, cópia do relatório de necrópsia, número de amostras enviadas e quais os órgãos enviados. Identificação do médico veterinário, proprietário e dados do animal (nome, espécie, raça, sexo, idade e peso)(Lorgue et al., 1996; Oliveira et al., 2002).

No caso do PQ, como este é adsorvido pelo vidro, as amostras devem ser colocadas em recipientes de plástico. Os recipientes não devem ser cheios totalmente, devido à fermentação que usualmente ocorre, em especial se for conteúdo gástrico. Fora da embalagem deve-se identificar o órgão ou tecido, nome do animal e nome do proprietário (Oliveira et al., 2002; The Merck Veterinary Manual, 2008a).

Em Portugal, algumas das instituições que realizam análises toxicológicas são: o Laboratório Nacional de Investigação Veterinária (LNIV), a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, o Instituto de Medicina Legal e a Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro (UTAD). A Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa exige uma amostra de 30g e os métodos utilizados podem ser, cromatografia em camada fina, cromatografia gasosa e espectrofotometria. No LNIV não é realizado a determinação quantitativa do PQ, a pesquisa é executada pelo método colorimétrico com ditionato de sódio em meio alcalino, sendo as vísceras do animal as amostras exigidas. Por outro lado, pode-se pedir ao fabricante do gramoxone®, Zeneca Ag Products, através do número de emergência, que forneça os testes de identificação rápida (Syngenta, 2009). Um estudo em humanos utilizou a ajuda do Laboratório de toxicologia da Faculdade de farmácia do Porto que determinou o PQ quantitativamente na urina e plasma por espectrofotometria (Castro et al., 2005), o Instituto Ricardo Jorge, dedicado aos humanos, não faz análises de pesquisa do PQ.

## 6.3- Análises toxicológicas

O PQ é considerado um veneno “toca e foge”, pois lesiona rapidamente o pulmão e é eliminado num curto espaço de tempo, sendo, por isso difícil detectá-lo nas análises toxicológicas (Schmitt et al., 2006).

Historicamente, três tipos de análises têm sido as mais frequentemente realizadas: o teste rápido de ditionato de sódio, a Cromatografia Líquida de Alta Afinidade (HPLC, *High Performance Liquid Chromatography*) com detecção por ultravioleta e o radioimunoensaio (RIA - *radioimmunoassay*).

Serão mencionadas brevemente algumas das técnicas analíticas possíveis para detectar o PQ.



### 6.3.1- Qualitativas

São os mais usados como métodos de triagem nas urgências clínicas, despistando ou não o PQ como fonte do envenenamento. No entanto, quando positivas, estas não indicam a concentração do tóxico, não se podendo assim estabelecer a gravidade e prognóstico da situação (Syngenta, et al., 2003).

#### 6.3.1.1- Teste Rápido com Ditionato de Sódio

Este teste consiste em alcalinizar a urina a um pH superior a 9. Para tal:

- junta-se 1mL de urina com 1mL de ditionato de sódio a 1% em solução de hidróxido de sódio, que é um meio alcalino (100mg de ditionato de sódio + 10mL de Hidróxido de sódio).

O PQ é reduzido a um radical de cor azul na presença de um meio básico, assim, se a solução mudar para azul temos um teste positivo (indica que o PQ existe a uma concentração superior a 0,5mg/L de urina). A intensidade do azul reflecte a quantidade de PQ existente e consequentemente a gravidade da situação, pode ser considerada uma análise semi-quantitativa (Caldas, 2000; IPCS & INCHEM, 2000; Shuler et al., 2004; Almeida et al., 2007). Deve ser feito um controlo negativo e outro positivo para avaliar a eficácia dos reagentes. Para favorecer a durabilidade destes reagentes, estes são dispostos em cápsulas de gelatina com tudo o que é necessário para a reacção. Nestes casos adiciona-se uma cápsula em 10mL de urina (Widdop, 1976).

O Diquat também reage positivamente com esta reacção, mas verifica-se uma alteração de cor para os tons verdes (Darke, 1992; Beasley, 1999; Caldas, 2000).

Esta técnica pode ser realizada com urina ou conteúdo gástrico. O PQ só é detectado na urina por esta técnica no prazo máximo de dois dias após a ingestão do tóxico, tendo em conta o seu curto espaço de tempo no qual o tóxico é eliminado. No entanto, estão descritos casos onde o PQ foi detectado 7 dias após a ingestão.

Um resultado negativo não descarta a possibilidade de uma intoxicação por PQ (Campbell & Chapman, 2000). Por outro lado, quando o teste é realizado imediatamente após a ingestão e o resultado for negativo, o mesmo deve ser repetido seis horas depois. No caso de após 24 horas o resultado se mantiver negativo, o paciente, caso tenha sido intoxicado, tem boas hipóteses de sobreviver. Se o tóxico não for identificado, o diagnóstico etiológico de PQ deve ser posto em causa (Syngenta et al., 2003).

#### 6.3.1.2- Extracção em fase sólida (SPE - *Solid Phase Extraction*)

Pode ser realizada com urina, soro ou plasma. Baseia-se na reacção de colorimetria, onde o limite de detecção é de 0,1 µg/mL em 2 mL de amostra (Syngenta et al., 2003).

#### 6.3.1.3- Cromatografia em camada fina (TLC - *Thin-layer chromatography*)

É um método rápido e de baixo custo permite identificar facilmente o PQ em vários materiais biológicos, desde que se use várias fases móveis (Schmitt et al., 2006).

### 6.3.2- Quantitativas

São procedimentos morosos, laboriosos e dispendiosos (Oliveira et al., 2002).

#### 6.3.2.1- Cromatografia Gasosa (GC - *gas chromatography*)

O plasma é a amostra de eleição. Este é reduzido e extraído com um solvente orgânico. O PQ é detectado por ionização em chama selectiva para nitrogénio ou por espectrómetros de massa (Schmitt et al., 2006).

#### 6.3.2.2- Cromatografia gás-liquido (GLC - *gas-liquid chromatography*)

Pode ser utilizado amostras de sangue ou urina. É necessário a sua derivatização com formação de complexos de PQ. Posteriormente, precipitam-se os complexos e faz-se a sua redução, formando produtos peri-hidrogenados. A detecção dá-se por ionização em chama (Schmitt et al., 2006). O limite de detecção é cerca de 1 a 70µg/mL (Kawase, Kanno & Skai, 1984)

#### 6.3.2.3- Cromatografia liquida de alta afinidade (HPLC - *high performance liquid chromatography*)

É a metodologia mais utilizada e referida na literatura. É um método sensível que pode ser utilizado em plasma e urina. Detecta níveis tão baixos como 0,001µg/mL (Blake, Gallagher & Woollen, 2002; Paixão, Costa, Bugalho, Fidalgo & Pereira, 2002; Brunetto, Morales, Galignani, Burguera & Burguera, 2003; Ito et al., 2005; Schmitt et al., 2006).

#### 6.3.2.4- Electroforese Capilar (CE - *capillar electrophoresis*)

Tem boa sensibilidade e pode ser usada em soro e urina (Schmitt et al., 2006).

A electroforese por zona de capilaridade (CZE - *capillary zone electrophoresis*) acoplado com um detector ultravioleta detecta ambos os herbicidas diquat (DQ) e PQ em qualquer tipo de amostra. Tem como vantagens, ser rápido e ter baixo consumo de amostra e reagentes (Pérez-Ruiz, Matínez-Lozano, Sanz & Tomás, 1996).

#### 6.3.2.5- Métodos imunológicos

##### 6.3.2.5.1- Radioimunoensaio (RIA - *radioimmunoassay*)

Realizado em soro, plasma, urina e lavado broncoalveolar através de anticorpos monoclonais contra o PQ (Schmitt et al., 2006). A sensibilidade do ensaio é de 6ng/mL (IPCS & INCHEM, 2000). A RIA é uma técnica mais sensível que o HPLC na identificação e quantificação do PQ (Hu, 2003) conseguindo detectar o PQ até vários dias após a ingestão (Bowles, Eyles, Hampson & Pond, 1992).

##### 6.3.2.5.2- ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)

Realizado em plasma ou em urina (Schmitt et al., 2006). Os limites de quantificação são de 2ng/mL. É um método específico, sensível e rápido.

Este é o método de escolha tendo em conta a relação custos-benefícios, quando é necessária uma elevada quantidade de análises (Koivunen et al., 2005).

#### **6.3.2.6- Espectrofotometria**

É uma técnica muitas vezes empregue em conjugação com outras análises. Baseia-se na mudança de cor do PQ quando adicionado o ditionato de sódio, sendo a leitura realizada com espectrofotómetro (Castro et al., 2005).

Com amostras plasmáticas de 2mL o limite de detecção do PQ é de 0,005mg/L. No caso de se usar urina (10mL) temos um limite de detecção de 0,001mg/L no PQ (Kuo, Lin, Liu, Moriya & Hashimoto, 2001).

## 7. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A história pregressa e os sintomas clínicos, são os únicos dados que normalmente temos para um diagnóstico *ante-mortem*. O diagnóstico toxicológico pela urina confirma se o animal esteve exposto ao tóxico, no entanto não indica se este foi a causa, sendo por isso necessário ter em conta o conjunto dos sintomas e a histopatologia de modo a se conseguir um diagnóstico.

Os sintomas neurológicos e gastrointestinais que ocorrem nos casos mais graves de envenenamento por PQ, levam-nos a assumir como primeiro diagnóstico que o animal foi envenenado. Os tóxicos que podem induzir tais quadros, são os inibidores das colinesterases (carbamatos e organofosforados), organoclorados, metaldeídos, piretrinas, DEET, sódio, cobre, anti-histamínicos, anfetaminas, metilxantinas entre muitos outros.

Apenas foi encontrado na literatura pesquisada sobre animais um caso de um gato exibindo sintomas neurológicos onde se suspeitou de envenenamento por PQ (Johnson & Huxtable, 1976). O facto de o número destes casos com sintomas neurológicos suspeitos de envenenamento por PQ ser baixo, pode ser devido à baixa ocorrência deste, à falta de descrição de casos com sintomas neurológicos ou ao quadro ser súbito com evolução rápida e mortal, acabando por nunca se ter realizado o diagnóstico.

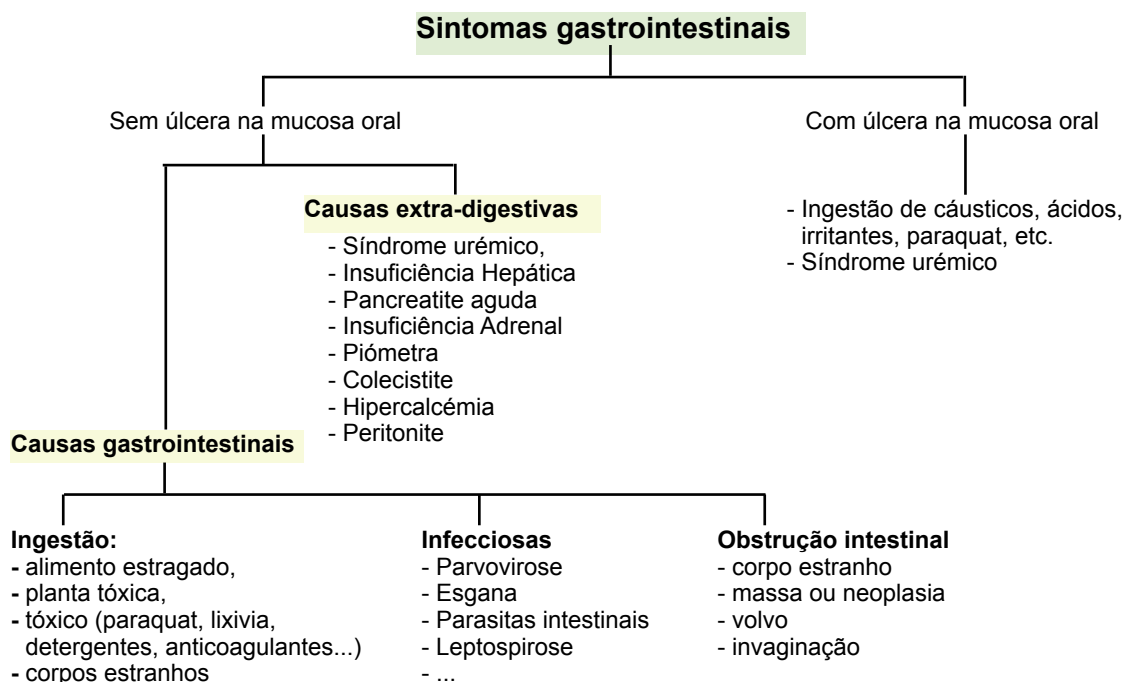
Os quadros mais frequentemente descritos, são quadros agudos ou subagudos. Estes começam com um início súbito de sintomas gastrointestinais, evoluindo para um quadro respiratório, complicado por uma insuficiência renal. Nestes casos, o diagnóstico pode-se tornar difícil devido aos sintomas inespecíficos.

Inicialmente, quando o animal apresenta sintomas gastrointestinais, considera-se dois grupos de causas possíveis: as de origem gastrointestinal ou as de origem extra-digestiva.

Nas causas de **origem gastrointestinal** podemos ter uma gastrite ou enterite por algo que o animal ingeriu. Como por exemplo, a ingestão de um alimento estragado, uma mudança de dieta, um tóxico (paraquat, planta, anticoagulantes, lixívia, etc.), um medicamento (anti-inflamatórios não esteróides - AINE's, metilxantinas, etc.) ou um metal pesado.

No exame físico, é importante averiguar se existem úlceras na mucosa oral. A sua presença nesta fase é a única lesão característica que nos pode indicar um possível envenenamento por PQ, no entanto, a ingestão de qualquer cáustico, ácido, alcalino ou mesmo a existência de um estado urémico, pode levar ao aparecimento destas. Igualmente, a ausência de úlceras, não vem excluir o envenenamento por PQ. Podemos ainda ter uma enterite por causas infecciosas (parvovirose, esgana, parasitas, Leptospirose, bacteriana), ou uma obstrução gastrointestinal por um corpo estranho, volvo, invaginação ou neoplasia.

Nas causas de **origem extra-digestivas**, várias alterações orgânicas podem levar à náusea, vômito e diarreia, como sejam a síndrome urémica, insuficiência hepática, pancreatite aguda, piómetra, insuficiência adrenal, hipercalcémia, colecistite e peritonite (figura 12).

**Figura 12: Diagnósticos diferenciais de sintomas gastrointestinais.**

Assim, um quadro sintomatológico tão simples pode ter causas bastante complicadas e, caso seja um envenenamento por PQ, nada nos indica nesta fase a urgência clínica com que nos deparamos. Na literatura, os cães que apareceram com sintomas gastrointestinais foram diagnosticados inicialmente com gastroenterite aguda, gastrite por corpo estranho ou pancreatite aguda devido à lípase aumentada. No entanto, estes mesmos animais tinham uma IRA que pode aumentar a lípase secundariamente, tal como a duodeníte e a gastrite também a aumentam, podendo assim, diagnosticar-se falsas pancreatites (Cope et al., 2004). Actualmente, a medição da lípase e amilase como indicadores de pancreatite não são usadas devido às suas baixas especificidades e sensibilidades. Para o diagnóstico de pancreatite, é mais conveniente fazer uma ecografia abdominal junto com a cPLI (Lípase pancreática imunorreactiva canina) (Willard, 2009).

Desta forma, vemos que cada caso pode ser interpretado de maneira diferente, mas usualmente uma intoxicação por Paraquat não está no início da lista dos diagnósticos diferenciais.

Caso se encontre uma insuficiência renal esta pode ser a causa do quadro gastrointestinal. Se for este o caso, a sua etiologia deve ser pesquisada (Quadro 1). No entanto, a presença de insuficiência renal pode ser independente do quadro gastrointestinal, como é o caso do PQ.

**Quadro 1: Algumas causas de insuficiência renal aguda.**

- Substâncias nefrotóxicas (antibióticos, pesticidas, metais pesados, anestésicos, etc.),
- Desidratação,
- Hemorragia,
- Hipovolémia,
- Diminuição da pressão oncótica,
- Aumento da viscosidade do sangue,
- Sépsis,
- Choque com vasodilatação,
- Hipertermia ou hipotermia,
- Queimaduras,
- Trauma,
- Trombos nos vasos renais,
- Reacção à transfusão sanguínea,
- Doenças imunomediadas
- etc.

Quando o quadro respiratório começa, o diagnóstico está facilitado, uma vez que se observa um quadro digestivo que evoluiu para um quadro respiratório súbito. Hudson et al., (1991) defendem que sempre que um animal se apresente com insuficiência renal aguda, alterações pulmonares progressivas e em especial disfagia por dor, deve-se suspeitar de envenenamento por Paraquat.

Uma descompensação respiratória pode ser cardiogénica ou não. Se for por uma **causa cardiogénica**, devemos avaliar pela radiografia a conformação cardíaca, os grandes vasos e a dimensão do coração (Lamb, Tyler, Boswood, Skelly & Cain, 2000; Schwarz & Johnson, 2008). Deve-se descartar a cardiomegália, microcardia, câmaras cardíacas aumentadas e possível derrame pericárdico ou pleural.

Sinais de hipertensão pulmonar podem ser procurados radiologicamente. Se a suspeita recair sobre um problema cardíaco, causas de insuficiência cardíaca esquerda são as primeiras a serem procuradas, pois podem levar a um edema cardiogénico e consequentes sintomas respiratórios (Couto, 2003; Schwarz & Johnson, 2008). A ruptura de uma corda tendinosa leva à incompetência da respectiva válvula. Se for um processo agudo, pode desencadear uma descompensação súbita cardiorrespiratória com stress respiratório agudo, esta é diagnosticada apenas ecocardiograficamente (Kealy & Mallister, 2005). Causas de toxicidade cardíaca que levam à formação de edema pulmonar, ocorrem por ingestão de glicosídeos, antagonistas beta-adrenérgicos e ionóforos.

Se através da auscultação, da história pregressa e radiografia torácica ainda surgir uma dúvida razoável sobre o envolvimento cardíaco, devem ser feitos um electrocardiograma e ecocardiograma. Só estes dois é que conseguem avaliar a função e existência de patologia cardíaca com alguma fidedignidade.

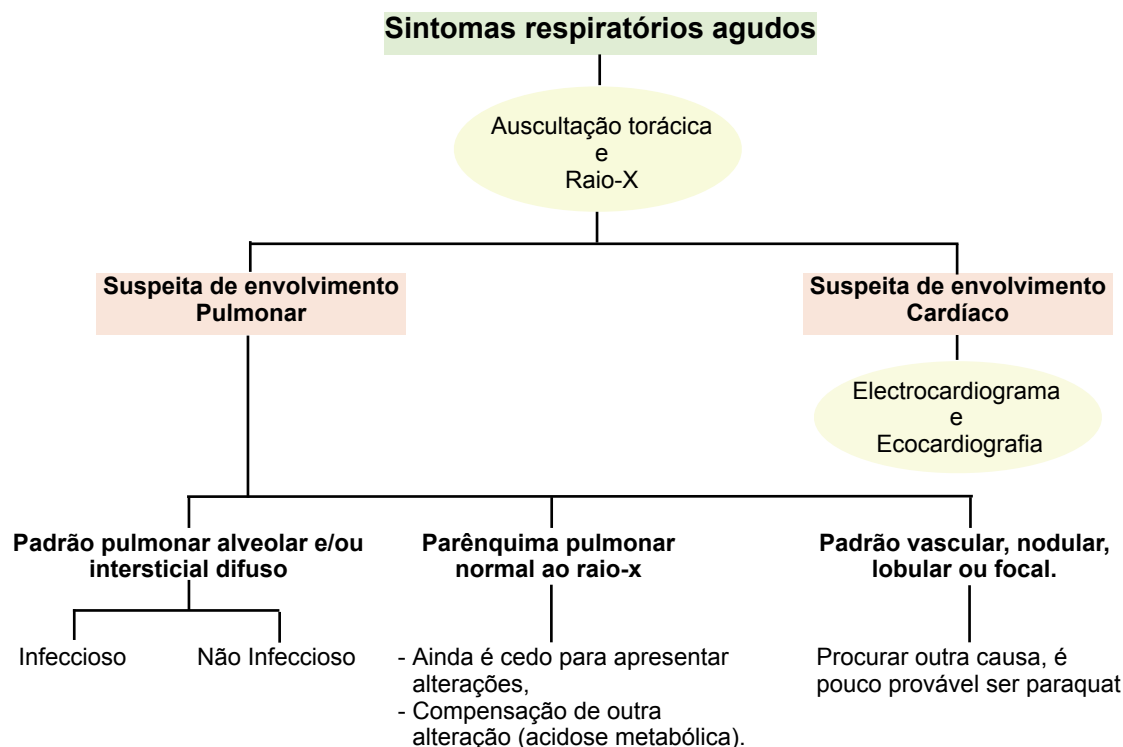
No caso de **causas não-cardiogénicas**, deve ser efectuado uma radiografia torácica e estudar o seu padrão pulmonar. Assim, se este for mais vascular, nodular, lobular ou focal é pouco provável que a causa seja o Paraquat e devem ser pesquisadas outras causas.

No caso de a radiografia pulmonar se encontrar normal e sem alterações, ou se trata de uma causa sistémica e a dispneia é uma forma de compensação (ex. acidose metabólica) ou ainda estamos no início da doença e nenhuma alteração pulmonar ocorreu.

Se ocorrer infiltração aguda pulmonar intersticial e/ou alveolar difusa, após eliminação das causas cardíacas, resta-nos as causas infecciosas ou não infecciosas (figura 13). Deve-se começar por eliminar as causas não infecciosas, passando para as infecciosas não virais e terminando nas infecciosas virais (King, 2004).

Em muitos dos casos, um diagnóstico definitivo só se consegue obter com biopsia pulmonar, citologia, cultura da lavagem broncoalveolar, exame fecal ou técnicas de diagnóstico moleculares.

**Figura 13: Diagnósticos diferenciais quando surgem sintomas respiratórios súbitos.**



Começando pelas **causas não infecciosas**, podemos ter uma agressão do epitélio alveolar por **toxinas inaladas**, como o fumo ou ambientes hiperoxigenados.

Casos de intoxicação por exposição a fumo não são comuns e normalmente são devidos a incêndios. Nestes casos, a história pregressa juntamente com o cheiro a fumo no pêlo do animal e a presença de queimaduras ajudam a confirmar a sua exposição. O animal pode apresentar um aumento súbito da frequência respiratória, broncoconstrição, irritação ocular, conjuntivite, blefarite, edema, ulceração da córnea, queimaduras, sintomas neurológicos, estupor e coma (Beasley, 1999; King, 2004).

As **toxinas ingeridas**, como por exemplo, o Paraquat, os rodenticidas anticoagulantes e os destilados do petróleo, também podem causar lesões pulmonares.

Os anticoagulantes causam derrames cavitários e hemorragia pulmonar. Os sintomas respiratórios são comuns, mas estes animais não se restringem só a um quadro unicamente pulmonar, apresentando também, entre outros sintomas, distúrbios de coagulação como sejam derrames cavitários, hemoptise, anemia, hematomas, hematemese e melena (Walker, 1968; Couto, 2003; King, 2004).

Os destilados de petróleo aumentam a probabilidade de ocorrer pneumonias por aspiração. Quando se realiza a radiografia torácica, estas pneumonias têm tendência a serem focais e a estarem numa localização mais crânio-ventral. Os destilados de petróleo também causam excitação, incoordenação motora, midríase e convulsões, no entanto, não provocam muitos sintomas gastrointestinais (Beasley, 1999; King, 2004).

A presença de **toxinas endógenas** também podem lesionar o pulmão, como por exemplo, o síndrome urémico que pode causar pulmonites urémicas.

O **Síndrome do stress respiratório agudo (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*)** é um síndrome já descrito no homem e tem vindo a ser descrito em animais. A lesão pulmonar, o edema pulmonar não cardiogénico, o trauma, a sépsis e o SIRS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica) são considerados factores de risco. O ARDS é caracterizado pelo desenvolvimento agudo de stress respiratório com formação de um edema não cardiogénico. Nas radiografias torácicas, podem-se observar infiltrados alveolares-intersticiais bilaterais (Parent, King, Van Winkle & Walker, 1996; King, 2004; Hardaway, 2006).

O **Edema pulmonar neurogénico**, ocorre quando o animal apanha um choque eléctrico, sofre um traumatismo craniano, tem convulsões, um aumento da pressão intracraniana ou uma obstrução súbita das vias respiratórias superiores. Nestes casos, a pressão hidrostática e a permeabilidade vascular aumentam, levando a um edema pulmonar. Os sinais de dispneia ocorrem logo após o incidente e normalmente o edema aparece na radiografia torácica numa localização dorso-caudal. O prognóstico geralmente é bom, mas depende da causa subjacente.

Qualquer doença que leve a uma **vasculite** também pode fazer edema pulmonar. Estas são muitas vezes de causa infecciosa, no entanto, podem não o ser. Russel, Irwin, Hopper, Olivry & Nicholls (2008) relataram um caso de vasculite pulmonar necrosante num cão onde a sua causa foi desconhecida.

Uma **Pneumonite eosinófilica (PIE - *Pulmonary Infiltration with Eosinophilia*)** é caracterizada por um aumento de eosinófilos nos tecidos pulmonares e envolve risco de vida quando se desenvolve insuficiência respiratória aguda, no entanto, responde bem à corticoterapia. Pode ter um desenvolvimento crónico ou agudo. Geralmente, os cães apresentam sintomas de tosse e em casos graves apresentam dispneia e intolerância ao exercício. No desenvolvimento agudo, a hipoxémia e insuficiência respiratória desenvolvem-se em 5 a 7 dias. Na radiografia existe infiltração pulmonar difusa ou nodular e na lavagem broncoalveolar aparece uma elevada percentagem de eosinófilos. O papel dos parasitas ou um remanescente da tosse do canil, podem ser um dos mecanismos a desencadear esta resposta alérgica (King, 2004). Foi descrito um caso fatal num cão com uma doença eosinofílica disseminada, semelhante a um quadro hipereosinofílico idiopático (Aroch, Perl & Markovics, 2001), e outro caso também num cão com pneumonia eosinofílica granulomatosa com causa desconhecida (Rotz, Suter, Mettler & Suter, 1986).

O **Tromboembolismo pulmonar** deve ser tomado em consideração sempre que se desencadeiem quaisquer sinais respiratórios súbitos sem história de doença respiratória prévia. A radiografia torácica apresenta regiões hipovascularizadas com infiltração pulmonar. Estas lesões podem ser únicas, múltiplas ou envolver mais de que um lobo pulmonar (os lobos caudais e direitos são os frequentemente envolvidos). Pode estar associado a uma nefropatia com perda de proteína, neoplasia, doença cardíaca (como a dirofilariose, endocardite e miocardite), pancreatite necrosante, anemia hemolítica imunomediada, hipercortisolismo, diabetes mellitus, sépsis, arteriosclerose, trauma e cirurgias.



O aparecimento de **edema pulmonar após a caça** tem sido referido em algumas raças, como é o caso dos cães de caça suecos. Nestes, foi sugerido que o alto nível de catecolaminas libertas pelo stress, excitação e exercício eram a causa das lesões cardíacas e pulmonares agudas. A idade média onde se começam a desenvolver estes quadros é aos 2 anos e meio e a maioria recupera espontaneamente em alguns dias. Radiologicamente, a silhueta cardíaca está normal e aparece um padrão misto nos lobos caudais bilaterais (Egenvall, Hansson, Sateri, Lord & Jonsson, 2003). Egenvall, Swenson & Andersson (2004) reportam este mesmo problema como sendo um problema hereditário.

As **causas infecciosas** não cardiogénicas em animais de rua e em áreas endémicas, são as primeiras a ter em conta desde que as análises sanguíneas forneçam uma suspeita.

Nas **pneumonias bacterianas** as causas polimicrobianas são as mais comuns. Os animais que têm uma pneumonia, estão muitas vezes mal vacinados e/ou foram expostos a um ambiente com elevada densidade populacional. Se tiverem uma história de vómito, podem ter feito uma pneumonia por aspiração com pneumonia bacteriana secundária.

Na apresentação clínica muitos têm tosse, corrimento nasal bilateral, taquipneia ou dispneia, anomalias à auscultação pulmonar, intolerância ao exercício, anorexia, perda de peso e por vezes sinais de doença sistémica como febre. Nas radiografias torácicas, os infiltrados alveolares na região crânio-ventral são os mais frequentes. Nos gatos, pode ocorrer um padrão alveolar multifocal. Para isolar as bactérias, é necessário fazer uma lavagem broncoalveolar para posterior cultura e citologia (Couto, 2003; King, 2004).

A **pneumonia por micoplasma** leva a sintomas de poliartrite, aborto, pneumonia, nefrite, conjuntivite, rinorreia e neutrofilia.

O diagnóstico das **Pneumonias micóticas** requer cultura, citologia da lavagem broncoalveolar ou lavagem traqueal, histopatologia, punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ou toracocentese. Nos gatos, os sintomas nasais são os mais predominantes, com excepção da histoplasmose. No cão, a blastomicose é o fungo que induz inicialmente sintomas pulmonares antes de afectar as vias aéreas superiores.

A histoplasmose afecta o pulmão e após disseminação sistémica causa diarreia, ascite e icterícia. No cão é auto-limitante e apresenta lesões radiográficas pulmonares discretas. Os gatos apresentam um infiltrado intersticial miliar ou difuso (Couto, 2003; King, 2004).

A Blastomicose pode causar anemia, neutrofilia, linfopenia e monocitose. No gato, o mais comum é aparecer dispneia e tosse. No cão, a blastomicose traz sintomas pulmonares, que na radiografia pulmonar mostram um padrão intersticial nodular a difuso, adenopatias, derrame pleural, pneumotórax e pneumomediastino (Couto, 2003; King, 2004).

A Coccidiomicose normalmente é assintomática e auto limitante, no entanto, pode provocar poliartrites, diarreia, tosse, abscessos subcutâneos e miocardites. No gato, o mais comum são lesões dermatológicas. No cão, aparecem na radiografia torácica densidades amorfas nodulares intersticiais, padrão intersticial-alveolar e linfadenopatia hilar.

A Criptococose afecta o SNC, os olhos, as vias aéreas superiores, os linfonodos e a pele.

As **pneumonias virais** nos cães são comuns em cachorros mal vacinados, sem imunidade materna ou alojados em sítios com elevada densidade populacional. No cão existem três vírus principais que afectam o trato respiratório:

- O parainfluenza vírus canino tipo II e o adenovírus canino, são agentes que causam a tosse do canil, onde a pneumonia apenas ocorre nos casos graves. Estes casos não se enquadram no diagnóstico diferencial do paraquat (Couto, 2003; King, 2004).

- A esgana, por outro lado, causa uma pneumonia, apresentando também sintomas gastrointestinais e neurológicos. São pacientes seriamente doentes, imunodeprimidos e em risco de vida. O diagnóstico é feito na maioria das vezes pela história e sintomas clínicos. O diagnóstico definitivo só pode ser feito com imunohistoquímica, PCR (*Polymerize Chain Reaction*) ou isolamento viral.

Nos gatos, as infecções virais afectam maioritariamente o tracto respiratório superior, podendo vir a ser complicadas por uma pneumonia. Os agentes responsáveis são o Calicivírus felino que leva a úlceras orais e o Herpes vírus felino tipo 1 que se pode acompanhar por uma queratite (Couto, 2003; King, 2004).

A **pneumonia por protozoários** pode ser causada pela toxoplasmose, podendo esta ser precedida de uma diarreia de intestino delgado. Na radiografia torácica observam-se opacidades do tipo interstício-alveolares nodulares ou difusas e um derrame pleural. No entanto, há que ter em conta que é uma doença multi-sistémica onde o SNC, pâncreas, fígado e pulmão são os órgãos mais frequentemente envolvidos. Os sinais mais comuns no cão são dispneia, vômito, diarreia e icterícia, podendo aparecer sintomas neurológicos e oftalmológicos. Para diagnóstico, pode-se isolar os taquízoitos ou bradizoitos dos tecidos, do humor aquoso, do derrame pleural ou da lavagem broncoalveolar. Outra forma de diagnóstico é por imunohistoquímica ou PCR (Couto, 2003).

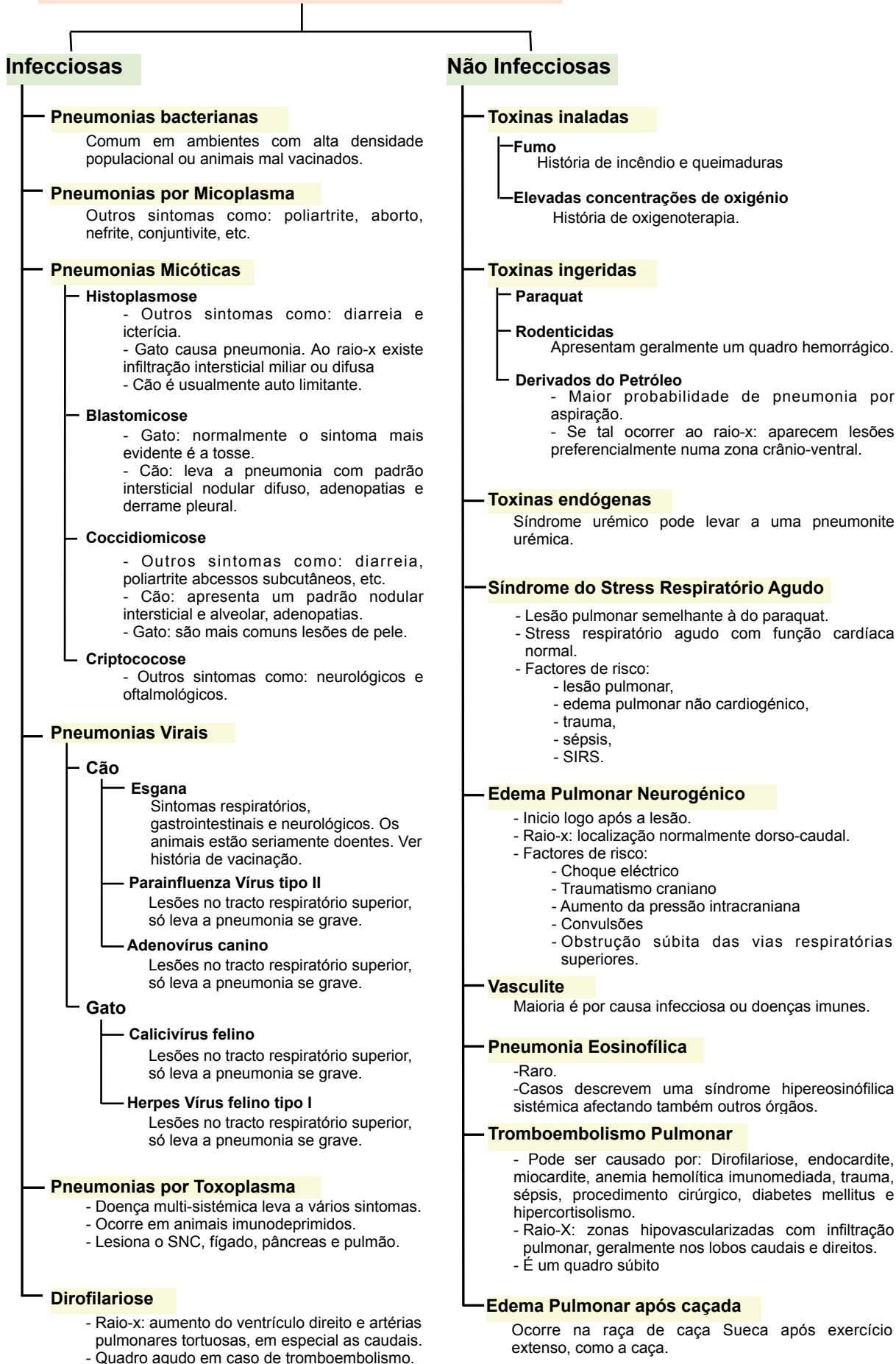
Os quadros de **Dirofilariose** normalmente são progressivos. No início podem ser assintomáticos, aparecendo posteriormente uma tosse crónica, intolerância ao exercício e anorexia (Polizopoulou et al., 2000; King, 2004). Na radiografia torácica, o mais característico nos casos de dirofilariose é um aumento do ventrículo direito e artérias pulmonares tortuosas, em especial as caudais. Podem ocorrer infiltrações pulmonares, também mais evidentes nos lobos caudais (Polizopoulou et al., 2000; King, 2004).

No entanto, quadros súbitos de stress respiratório só ocorrem em casos de tromboembolismo com compromisso da função pulmonar. Na radiografia torácica, aparece um padrão alveolar, intersticial ou misto, numa zona solitária ou em várias zonas, mas de uma forma focal. Estes infiltrados representam áreas de atelectasia, hemorragia ou enfarte. Pode ocorrer derrame pleural ou cardiomegalia.

A figura 14 mostra o diagnóstico diferencial num padrão alveolar e intersticial difuso, não cardiogénico.

**Figura 14: Diagnósticos diferenciais de padrão pulmonar intersticial/alveolar difuso**

**Padrão pulmonar alveolar e/ou intersticial difuso**



## 8. TRATAMENTO

Quando nos deparamos com um animal que apresenta um quadro de envenenamento, devemos começar por confirmar os sinais vitais e estabilizá-lo.

O PQ ao não ter antídoto, implica que o seu tratamento passe por três passos principais (Darke, 1992; Gfeller & Messonier, 1998; Beasley, 1999; Pinheiro, 2002):

- Prevenção da absorção;
- Promoção da excreção do paraquat absorvido;
- Prevenção dos efeitos tissulares induzidos pelo paraquat.

### 8.1- Prevenção da absorção

Nos casos em que a via de exposição é a oral, a inibição da absorção do PQ pela descontaminação do tracto gastrointestinal é o único método realmente eficaz capaz de diminuir os efeitos tóxicos induzidos por este (King, 2004).

Existem várias formas de prevenir a absorção:

#### 8.1.1- Descontaminação do estômago

O PQ, ao ser rapidamente absorvido, põe em causa a eficácia da descontaminação gástrica. O tempo após a sua ingestão em que esta descontaminação ainda é considerada útil varia muito de autor para autor. É sabido que após quatro horas a maior parte do conteúdo gástrico já se moveu para o duodeno, depreendendo-se assim que até 2 horas após a ingestão é útil descontaminar o estômago. No entanto, em caso de dúvida, o mais adequado é a realização de um exame físico ou radiografia para determinar se o estômago ainda contém ingesta. Caso afirmativo, vale a pena proceder ao esvaziamento gástrico (Lorgue et al., 1996; Gfeller & Messonier, 1998; Campbell & Chapman, 2000). Existem duas formas de descontaminar o estômago:

**Indução do vômito** - apenas retira metade do conteúdo gástrico e só é efectiva se a ingestão for recente (inferior a três ou quatro horas), no entanto, alguns autores defendem que se pode induzir o vômito até dez horas após a sua ingestão (Klaassen et al., 1986; Syngenta et al., 2003). No caso do PQ há que ter em atenção a lesão esofágica, pois este, por ser irritante, ao passar de novo pelo esófago pode agravar as lesões já existentes correndo-se o risco da sua perfuração. O vômito pode ser induzido mecanicamente por estimulação da faringe. Nestes casos, apenas cerca de 25% do conteúdo do estômago é expelido (Beasley, 1999; Caldas, 2000), pode também ser induzido quimicamente pelo xarope de Ipecacuanha a 7%, apomorfina (contra-indicada em gatos e porcos), xilazina a 2%, peróxido de hidrogénio a 3%, morfina ou cloreto de sódio (Gfeller & Messonier, 1998; Beasley, 1999; Caldas, 2000).

**Lavagem gástrica** - Não é considerada um procedimento de rotina no manejo de envenenamentos por PQ, só devendo ser realizada se ingerido em concentrações letais e se tiver passado pouco tempo após a sua ingestão (Reigart & Roberts, 1999a).

É menos efectiva que a indução do vômito (Beasley, 1999), mas tem a vantagem de diluir o PQ e não expor de novo o esófago ao seu contacto.

Em animais pequenos deve-se ter cuidado com a lavagem gástrica, pois esta pode baixar significativamente a temperatura corporal. (Campbell & Chapman, 2000; Shuler et al., 2004).

### **8.1.2- Administração de adsorventes**

Após a lavagem gástrica ou emése, deve-se administrar por via oral um adsorvente que se ligue à substância e impeça a sua absorção. No caso do PQ é recomendado o uso de:

- ▶ *Terra de Fuller de 15 ou 30%*: é uma terra argilosa que não tem grande afinidade com a maioria das substâncias, à excepção do PQ. Tem como efeitos secundários a formação de fecalitos e hipercalcémia.
- ▶ *Caulino*: pode substituir a Terra de Fuller.
- ▶ *Bentonite*: pode substituir a Terra de Fuller.
- ▶ *Carvão activado*: O carvão activado é o adsorvente de escolha em muitas intoxicações. No caso do PQ, o carvão activado tem a vantagem de quando aspirado, induzir um menor risco de fibrose pulmonar e não ter os efeitos secundários de hipercalcémia e fecalitos da Terra de Fuller e Bentonite. Daí, alguns autores, apesar da sua menor especificidade, preferirem o carvão activado (Reigart & Roberts, 1999a; Caldas, 2000; JMPR, 2003). Um estudo chega mesmo a mostrar que o carvão activado é tão eficaz como a terra de Fuller (Gaudreault, Friedman & Lovejoy, 1985).

No homem, os adsorventes devem ser retirados ao fim de 20 a 30 minutos e repetidos a cada 3 ou 4 horas durante 48 horas (Reigart & Roberts, 1999a; Serra et al., 2003), ou então repetidos a cada 2 a 4 horas durante 2 a 3 dias até o teste do ditonato dar negativo (Caldas, 2000). Nos animais, recomenda-se a sua administração imediata, repetida a cada 2 a 4 ou 3 a 6 horas durante 3 a 7 dias por forma a aprisionar o tóxico que permanece no intestino (Gfeller & Messonnier, 1998; Campbell & Chapman, 2000; King, 2004).

### 8.1.3- Administrar Catárticos

Estes vão aumentar a motilidade intestinal e, conseqüentemente, aumentam a velocidade de eliminação do tóxico. Ao serem usados em associação ao carvão activado, ajudam a diminuir a obstipação que este normalmente provoca.

No homem, se a ingestão tiver sido há menos de 12 horas, devem ser sempre administrados. De acordo com alguns autores, a administração de catárticos só é benéfica se esta for efectuada até 6 horas após a ingestão (Serra et al., 2003; Shuler et al., 2004). No geral, o tempo de eficácia é relativo, dependendo do tempo decorrido desde a última ingestão e se ainda se encontra com comida no estômago.

Os catárticos devem ser administrados juntamente com os adsorventes (logo na primeira administração). No entanto, contrariamente a estes, só devem ser administrados uma vez. A sua administração não deve ser repetida, pois pode levar a desequilíbrios electrolíticos e perda de fluidos. A repetição de doses de adsorvente e a administração de catárticos não é recomendada em casos de atonia intestinal, devendo nos envenenamentos por PQ verificar-se a motilidade intestinal (Reigart & Roberts, 1999a).

O uso em conjunto de carvão activado com Citrato de magnésio revelou um aumento da sobrevivência (Gaudreault et al., 1985; Serra et al., 2003), embora o uso de catárticos por si só, não tenha grande efeito positivo (Beasley, 1999).

Existem 3 tipos de catárticos (Gfeller & Messonnier, 1998):

- ▶ os catárticos osmóticos:
  - *Manitol ou Sorbitol a 20%* são de eleição.
- ▶ os catárticos salinos:
  - *Sulfato de magnésio e Sulfato de sódio.*
- ▶ os catárticos oleosos - não são recomendados, pois diminuem a eficácia do carvão activado e podem aumentar a absorção do tóxico.

### 8.1.4- Irrigação do Intestino

Útil para remover toxinas do intestino, em especial se o tóxico tiver sido pouco digerido e pouco absorvido pelo carvão activado (Gfeller & Messonnier, 1998).

Esta técnica irá provocar grandes volumes de fezes. Os efeitos secundários deste procedimento são cólicas abdominais, desconforto, vômito, e interferência na eficácia do carvão activado (Gfeller & Messonnier, 1998). Não há registos da eficácia desta técnica em intoxicações por PQ.

## 8.2- Promoção da excreção do paraquat absorvido

### 8.2.1- Diurese forçada

A diurese é extremamente útil nas primeiras 72 horas após a ingestão do PQ, pois coincide com os níveis plasmáticos mais altos (King, 2004). No entanto, mesmo após as 72 horas é sempre essencial, pois não só ajuda a excretar o PQ como também ajuda a manter a perfusão renal (Plumlee, 2004). O objectivo, é manter uma produção de urina superior a 2mL/kg/hora (Gfeller & Messonnier, 1998). Esta diurese forçada pode ser obtida por:

- ▶ *Fluidos* (Diurese osmótica) - os fluidos são essenciais uma vez que, para além de rehidratarem o paciente, vão manter a perfusão renal conferindo suporte nos casos insuficientes renais agudos. Deve-se igualmente ter atenção à taxa administrada por forma a não piorar o edema pulmonar. Vários tipos de fluidos podem ser usados (Lorgue et al., 1996; Reigart & Roberts, 1999a; Viganó, Fragió, Goy-Thollot, Felix & Bobben, 2008):
  - Solução isotónica de NaCl,
  - Solução isotónica de Lactato de Ringer,
  - Solução hipotónico com glucose a 5%
  - Solução hipertónica com glucose a 10%
  - Solução hipertónica com manitol a 10%
- ▶ *Fármacos*: Primeiro é necessário rehidratar o paciente. O seu uso não é recomendado quando o animal está com um quadro oligúrico (Syngenta et al., 2003). Tem a desvantagem de induzir desidratação, hipotensão, desequilíbrios electrolíticos e ácido base.

A diurese na eliminação do PQ chega a ser 3 a 7 vezes mais eficiente que a hemoperfusão (Syngenta et al., 2003). Pode ser usado um dos seguintes fármacos:

- Furosemida
- Manitol
- Dopamina

### 8.2.2- Diálise peritoneal

É necessário ter atenção com a realização desta técnica, pois pode contribuir para o agravamento do edema pulmonar. Esta passa por introduzir um liquido de diálise entre os folhetos do peritoneu e removê-lo de seguida, repetindo estes passos as vezes necessárias. O tóxico transfere-se do sangue para este liquido, no entanto, esta técnica não é tão eficaz como a hemoperfusão ou a hemodiálise (Gfeller & Messonnier, 1998). É vantajoso em casos de insuficiência renal, mas no geral elimina pouco PQ, sendo considerada ineficaz (Fairshter, 1978).

### 8.2.3- Hemoperfusão

Devido ao facto da eliminação do PQ não ser linear, faz com que a hemoperfusão só seja efectiva se feita logo após a ingestão (menos de 2 horas), altura em que as concentrações plasmáticas estão mais elevadas. Se a hemoperfusão for feita 8 a 80 horas após a ingestão, a exposição dos compartimentos considerados profundos não é reduzida (Pond, Rivory, Hampson & Roberts, 1993). A hemoperfusão em animais é eficaz numa taxa de 113 a 156 mL/min mesmo em concentrações de PQ inferiores a 0,2ml de plasma/L (Plumlee, 2004).

Está indicada em caso de insuficiência renal e, apesar das limitações e complicações, é a que apresenta melhores resultados práticos. Uma hemoperfusão agressiva em humanos (>10horas nas primeiras 24horas) aumenta o tempo de vida do paciente, não alterando no entanto a taxa de mortalidade (Suzuki et al, 1993). Tal como nos humanos, o tempo de sobrevivência em cães e porcos melhorou, não tendo no entanto alterado a mortalidade (Pinheiro, 2002; Plumlee, 2004).

A hemoperfusão única num modelo canino envenenado por PQ só traz benefícios se a ingestão for recente e numa dose não letal. Quando comparados os efeitos da hemoperfusão repetida com a única, verificou-se que a eficácia superior da hemoperfusão repetida é duvidosa em relação à única (Hampson, Effeney & Pond, 1990).

Experiências *in vivo* em Beagles envenenados com PQ, mostraram que a hemoperfusão com resinas é mais eficaz do que com carvão activado. O tratamento proposto, é a hemoperfusão com diurese forçada e absorventes orais administrados repetidamente (Matthew, Smith, Barnes, Oreopoulos & Eliahou, 1975). Contrariamente, Drault, Baelen, Mehdaoui, Delord & Flament (1999) indicam sempre a hemoperfusão com carvão activado como tratamento de eleição em humanos nos casos de ingestão massiva ou dose desconhecida.

### 8.2.4- Hemodiálise

Tal como a hemoperfusão, só é eficaz nas primeiras horas (Proudfoot, Prescott & Jarvie, 1987; Castro et al., 2005). Tem como desvantagem o facto de que, se o tóxico se encontrar em baixas concentrações, a hemoperfusão é 5 a 7 vezes mais eficaz que a hemodiálise (Hong, Yang, Lee & Kim, 2003; Serra et al., 2003).

### 8.2.5- Plasmaferése

Traz vantagens em relação à hemoperfusão, pois não precisa de anticoagulação, não perde células sanguíneas e poderá conferir potencial oxi-redução através do plasma fresco de substituição infundido. É realizada uma dupla filtração com carvão activado que remove o tóxico da circulação periférica. O conjunto do uso das técnicas na intoxicação por PQ em humanos parece ser mais eficaz do que em separado (Pinheiro, 2002).



## 8.3- Prevenção dos efeitos tissulares induzidos pelo paraquat

### 8.3.1- Antioxidantes

**Niacina (vitamina B<sub>3</sub>):** previne o esgotamento do NAD e ATP durante o envenenamento por PQ, provocando um atraso e diminuição do aparecimento de dispneia em ratos envenenados. Contudo, estudos demonstram que o efeito protector é baixo ou quase nulo comparado com outros antioxidantes (Brown, Heitkamp & Song, 1981; Gfeller & Messonier, 1998; Reigart & Roberts, 1999a; Ghazi-Khansari, Nasiri & Honarjoo, 2005).

**Riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>):** ratos envenenados com PQ melhoraram quando se administrou riboflavina junta com o ácido ascórbico (Bateman, 1987; Gfeller & Messonier, 1998; Reigart & Roberts, 1999a).

**Trimetazidina:** previne a acidose intracelular e reduz as lesões induzidas por radicais livres. Registou-se um aumento da sobrevivência em ratos envenenados por PQ, quando esta foi administrada juntamente com o ácido ascórbico (Aular et al., 2005).

**Selénio:** o selénio aparenta ter um efeito protector no tratamento da toxicidade do PQ em porquinhos da Índia (Wershana, 2001). O estado nutricional em selénio pareceu influenciar o quadro de toxicidade aguda pelo PQ (Combs & Peterson, 1983).

**N-Acetil-Cisteína (NAC):** permite renovar as reservas de glutatião e age directamente na eliminação de radicais livres, tendo mostrado um aumento do tempo de sobrevivência em ratos intoxicados por PQ (Dinis-Oliveira et al., 2009). Um estudo *in vitro* revelou um aumento do GSH intracelular e uma protecção contra a toxicidade celular induzida pelo PQ (Hoffer, Baum, Tabak & Taitelman, 1996). Em humanos, não se conseguiu definir os efeitos benéficos da administração de NAC em casos de intoxicação por PQ, mas recomenda-se administrá-lo como precaução (Drault et al., 1999).

**$\alpha$ -tocoferol (Vitamina E):** é capaz de eliminar radicais livres e estabilizar as membranas ricas em ácidos gordos polinsaturados. A deficiência em  $\alpha$ -tocoferol potenciou a toxicidade do PQ em ratos (Block, 1979), no entanto, a administração de  $\alpha$ -tocoferol em animais normais não foi efectiva em melhorar as lesões induzidas por oxidantes, parecendo que a reparação destas lesões é independente dos níveis de  $\alpha$ -tocoferol presente nos tecidos (Ramazzotto & Engstrom, 1975; Combs & Peterson, 1983; Stephens, Buntman, Negi, Parkhurst & Thomas, 1983).

**Ácido ascórbico (Vitamina C):** aparenta ser benéfico no tratamento de intoxicações por PQ, pois tem um elevado poder antioxidante sendo eficaz na eliminação de radicais livres (Carr & Frei, 1999; Wershana, 2001; Hong et al., 2002; Suntres, 2002). Contudo, alguns estudos defendem que o ácido ascórbico não é recomendado no tratamento da intoxicação por PQ, pois este pode agravar a lesão oxidativa. Facto que pode ser explicado pela interacção do ácido ascórbico com metais de transição e consequente aceleração da reacção de Fenton (Kang, Jang & Park, 1998; Higushi, Yonemitsu, Koreeda & Tsunenari, 2003). Assim sendo, o ácido ascórbico é capaz de trazer consequências indesejáveis ou desejáveis consoante a fase do envenenamento, devendo este ser administrado antes do início da lesão tissular (Kang et al., 1998).

**Superóxido Dismutase (SOD):** é uma metaloporfirina capaz de eliminar radicais livres de oxigénio (ROS). Quando a SOD foi administrada em ratos envenenados com PQ, houve uma diminuição da mortalidade (Autor, 1974; Wasserman & Block, 1978). No entanto, resultados contraditórios também são encontrados, onde a administração de SOD não diminuiu o efeito tóxico do herbicida (Block, 1979).

A explicação da falta de efectividade em obter resultados positivos com o uso de SOD pode ser devido às suas propriedades físico-químicas, não conseguindo esta passar a membrana celular (Patel & Day, 1999; Muzykantov, 2001). Para combater este problema, surgiram três tipos de substâncias: SOD encapsulada em lipossomas, SOD conjugada com anticorpos contra o endotélio vascular ou metaloporfirinas de baixo peso molecular que mimetizam a SOD (Day & Crapo, 1996; Patel & Day, 1999; Muzykantov, 2001). A sua eficácia no tratamento de envenenamento por PQ ainda está em estudo.

**Glutatião (GSH):** é o antioxidante mais importante do corpo e é dependente do selénio (Serra et al., 2003). Quando as concentrações de GSH estão baixas, as células encontram-se mais vulneráveis ao stress oxidativo (Suntres, 2002). Estudos *in vitro* mostraram que a GSH protege os pneumócitos tipo II contra os danos do PQ, diminuindo a susceptibilidade a lesões oxidativas (Hagen, Brown & Jones, 1986; Brown, Bai & Jones, 1992; Anderson & Luo 1998; Deneke, 2000). A ineficácia da administração do GSH em ratos no tratamento de envenenamento por PQ, pode ser explicada pela sua rápida eliminação pelo pulmão. A administração de GSH encapsulado em lipossomas via endotraqueal, parece permanecer um pouco mais de tempo no pulmão (Jurima-Romet, Barber, Demeester & Shek, 1990; Smith, Anderson & Shamsuddin, 1992).

**Melatonina:** A melatonina é um antioxidante potente que aparenta conferir protecção contra o PQ (Cagnoli, Atabay, Kharlamova & Manev 1995; Reiter et al., 1995; Reiter, Melchiorri et al., 1996; Carneiro & Oh, 1997). Estimula a produção da enzima GSH peroxidase, que contribui na defesa contra o stress oxidativo (Pablos et al., 1995; Reiter et al., 1995). Estabiliza as membranas celulares, tornando-as mais resistentes ao ataque oxidativo, em especial quando conjugada com tamoxifeno, protegendo o ADN contra a lesão oxidativa e contra a genotoxicidade (Garcia et al., 1997; Melchiorri et al., 1998; Reiter, 1999).

**Galato de Epigallocatequina (EGCG):** é um polifenól componente do chá verde japonês. Ao ser um potente antioxidante, promove um aumento da sobrevivência em ratos envenenados com PQ (Yonemitsu, Koreeda, Higuchi & Tsunenari, 1999; Higushi et al., 2003). São necessários mais estudos para confirmar se o EGCG é benéfico em tratamentos clínicos.

### 8.3.2- Quelantes do Ferro

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que quelantes do ferro previnem a toxicidade pelo PQ quando administrados em doses elevadas (Kohen & Chevion, 1985; Thomas & Aust 1986; van Asbeck et al., 1989; van der Wal, van Oirschot, van Dijk, Verhoef & van Asbeck, 1990; van der Wal, Smith, van Oirschot & van Asbeck, 1992).

**Desferroxamina:** é antioxidante e quelante do ferro. Quando administrada em ratos deficientes em vitamina E, reduziu significativamente a mortalidade destes (van Asbeck et al., 1989). O mecanismo de protecção da desferroxamina não só previne a produção de radicais hidroxilo, por ser quelante do ferro, como também inibe a absorção do PQ pelos pneumócitos tipo II (van der Wal et al., 1990).

**3-hidroxipiridin-4-ona (CP 51):** aumentou a sobrevivência em ratos intoxicados com PQ e, *in vitro*, previne a lise dos pneumócitos tipo II (Van der Wal et al., 1992).

### 8.3.3- Antifibrótico/inibidor do colagénio

**Colchicina:** quando conjugada com vitamina E, mostrou que podia melhorar as lesões pulmonares induzidas pelo PQ. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar estes dados (Shahar, Keidar, Hertzeg & Barzilay, 1989; Pinheiro, 2002).

### 8.3.4- Surfactante pulmonar

A falta de surfactante pulmonar pode ser um dos mecanismos de toxicidade do PQ, logo, a administração deste deverá melhorar as trocas gasosas (Pinheiro, 2002).

**Surfactante pulmonar:** a sua administração por via endotraqueal em ratos demonstrou aumentar a relação dos gases arteriais sanguíneos (So et al., 1998).

**Ambroxol:** é um indutor da formação de surfactante pulmonar. *In vitro*, a administração de ambroxol em células, mostrou uma estimulação da síntese do surfactante (Salmona et al., 1992). A administração de ambroxol em ratos envenenados com PQ diminuiu o nível de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no fígado, mas não o protegeu da LPO. A administração isolada de ambroxol aumentou a LPO no fígado, podendo agir como um pró-oxidante. No geral, não pareceu promover os efeitos pretendidos (Anguelov & Chichovska, 2004).

### 8.3.5- Outros fármacos

**Metalotioneína:** é uma proteína rica em cisteína capaz de se ligar a metais. Participa na desintoxicação de metais, homeostase de metais essenciais e eliminação de radicais livres (Merker et al., 2000; Miles, Hawksworth, Beattie & Rodilla, 2000). A metalotioneína protegeu contra a lesão do pulmão causado pelo PQ em ratos, aumentando a sua taxa de sobrevivência (Sato, Naganuma & Imura, 1992).

**Talidomida:** é uma substância altamente embriotóxica que é usada como sedativo e antiemético. Em murganhos envenenados por PQ, a administração de talidomida associada a montelucaste e ácido acetilsalicílico, preveniu a destruição dos pneumócitos e proliferação dos fibroblastos, reduzindo a mortalidade (Caldas et al., 2004).

**Litoespermato:** reduz a toxicidade renal induzida pelo PQ e aumenta a eliminação do tóxico (Yokosawa, Oura & Nishioka, 1998).

**Clofibrato:** reduz os níveis plasmáticos de colesterol e triglicéridos e leva a um aumento da produção de surfactante pulmonar (Fringes, Gorgas & Reith, 1988). O pré-tratamento com clofibrato em ratos envenenados com PQ mostrou um aumento da sobrevivência. Contrariamente, os tratamentos após o envenenamento não demonstraram benefícios (Frank, Neriishi, Sio & Pascual, 1982; Reigart & Roberts, 1999a).

**Propanolol:** bloqueia a captação do PQ pelo pulmão, competindo pelos mesmos receptores celulares. No entanto, o seu papel precisa de mais clarificação.

**Hidrato de terpina:** é um expectorante e pode ajudar em envenenamentos por PQ (Reigart & Roberts, 1999a)

**Monóxido de Azoto (NO):** estudos em ratos mostraram que o NO melhorou as trocas gasosas, atenuou a LPO, inibiu a fibrose pulmonar e aumentou o tempo de sobrevivência até às 72 horas após administração do PQ. No entanto, não conseguiu diminuir a inflamação pulmonar (Koppel et al., 1994; Eisenman et al., 1998; Cho et al., 2005).

**Curcumina:** previne o influxo de neutrófilos aos pulmões, estabiliza membranas celulares, diminui a quantidade de oxidantes e aumenta os antioxidantes celulares, mostrando vantagens terapêuticas no envenenamento por PQ (Venkatesan, 2000).

**3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (MCI-186):** quando usado *in vivo* em ratos envenenados por PQ, levou a um aumento da sobrevivência, quando administrado até 30 minutos após a sua ingestão, podendo aliviar os sintomas clínicos desde que seja administrado na fase aguda do envenenamento por PQ (Saibara et al., 2003).

**Aminofostina:** mostrou proteger contra a LPO e age contra radicais livres, teoricamente aparenta ter potencial no tratamento do PQ. Estudo em murganhos envenenados com PQ tratados com aminofostina, pareceu não demonstrar aumento da sobrevivência ou da diminuição da lesão pulmonar, pelo menos às doses usadas, devendo-se realizar novos estudos com outras doses (Wills et al., 2007).

**Captopril:** quando administrado em ratos uma hora após a ingestão, este diminuiu o dano por LPO, aumentou o glutationa e o total de proteínas, conseguindo mesmo diminuir o edema pulmonar (Plumlee, 2004; Ghazi-Khansari et al., 2005)

**Taurina:** estudos farmacocinéticos em Beagles envenenados por PQ após administração de taurina, revelaram que a concentração de PQ no rim e no pulmão diminuíram, que a concentração plasmática de PQ aumentou e a excreção de PQ pela urina não se alterou (Izumi et al., 1989). O mecanismo pelo qual a concentração de PQ no pulmão diminuiu não é conhecido, no entanto, a taurina tem um efeito antioxidante e pode até ter um efeito de estabilização da membrana, contribuindo para o efeito protector.

**Coenzima Q<sub>10</sub> solúvel em água:** inibe a formação de ROS, prevenindo o stress oxidativo e a lesão neuronal *in vitro*. Pode ser usado na prevenção e terapia de doenças neurodegenerativas causados por toxinas ambientais, como o PQ (McCarthy, Somayajulu, Sikorska, Borowy-Borowski & Pandey, 2004).

**Ácidos gordos monoinsaturados:** A administração de óleos monoinsaturados em murganhos e ratos reduziu a letalidade (Fritz, Nelson, Ruiz-Velasco & Mercurio, 1994). O mecanismo de protecção ainda é desconhecido, podendo ser devido a ser quelante do ferro, a um aumento dos ácidos gordos monoinsaturados e diminuição dos polinsaturados na membrana celular diminuindo assim a susceptibilidade desta ao stress oxidativo ou ao ácido oleico inibir a libertação de histamina dos mastócitos (Horton & Fairhurst 1987; Tasaka, Akagi, Miyoshi, Mio & Makino, 1988; Balasubramanian, Nalini, Cheeseman & Slater, 1989; Suntres, 2002).

### 8.3.6- Imunossupressores

São usados em altas doses a fim de interferirem com o metabolismo lipídico, bloqueando as fosfolípases da membrana celular, prevenindo a LPO e a reacção inflamatória. No entanto, a terapia de envenenamentos por PQ usando imunossupressores é controversa, onde a maioria dos casos reportados são em humanos.

A “pauta caribeña” é um protocolo terapêutico que envolve a administração de dexametasona (durante 4 semanas) associada à ciclofosfamida (durante 2 semanas). Quando aplicada em humanos envenenados por PQ observou-se uma redução da mortalidade em relação ao grupo controlo onde apenas foram realizadas as medidas gerais. Foram feitas críticas a estes artigos, pois as concentrações plasmáticas ou urinárias de PQ não foram medidas, no entanto, um dos estudos separou as quantidades ingeridas (Addo & Poo-King, 1986; Botella de Maglia & Belenguer, 2000).

Outros protocolos de uso de imunossupressores consistem na utilização pulsátil de metilprednisolona e ciclofosfamida em humanos, nestes, também se observou uma redução da mortalidade, havendo uma melhoria dos sintomas respiratórios e da fibrose pulmonar até valores quase normais três meses após ingestão, desde que aplicada a pacientes com envenenamento moderado. Esta terapia sugere nestes pacientes uma melhoraria do prognóstico. Nos envenenamentos fulminantes esta terapia não tem qualquer efeito, contudo, nestes estudos as quantidades de PQ plasmático também não foram medidas (Lin, Wei & Liu, 1996; Lin, Leu, Liu & Chen, 1999; Lin, Lin-Tan, Chen & Huang, 2008).

A utilização de apenas corticoterapia no tratamento de pacientes envenenados com PQ também demonstrou um aumento da sobrevivência, no entanto, não se sabe até que ponto estes efeitos benéficos foram devidos à corticoterapia (Hudson et al., 1991; Eddleston, Wilks & Buckley, 2003; Agarwal et al., 2006; Kolilekas, Ghizopoulou, Retsou, Kourelea & Hadjistavrou, 2006).

Estudos contraditórios também foram apresentados, onde o uso de altas doses de dexametasona e de ciclofosfamida não mostrou qualquer benefício no prognóstico (Perriens, Benimadho, Kiauw, Wisse & Chee, 1992).

### 8.3.7- Radioterapia pulmonar

Tenta diminuir o número de fibroblastos que são radiossensíveis, diminuindo consequentemente a fibrose (Pinheiro, 2002). Os casos clínicos reportados em humanos mostraram ser contraditórios. Por um lado, contrariaram a progressão da insuficiência respiratória salvando o paciente envenenado por PQ (Webb, Williams, Davies & James, 1984; Shirahama et al., 1987), por outro lado, não alterou noutros pacientes a progressão da insuficiência respiratória acabando por se tornar fatal (Frazen et al., 1991).

### 8.3.8- Imunoterapia

Passa pelo uso de anticorpos poli e monoclonais específicos contra o PQ. Estudos *in vitro* revelam algum potencial no tratamento de envenenamento, prevenindo a captação do PQ pelos pneumócitos tipo II e consequente diminuição da citotoxicidade (Chen, Bowles & Pond, 1994). No entanto, quando administrados *in vivo*, estes parecem sequestrar o PQ do plasma, mas não evitam que ele se acumule nos tecidos (Nagao, 1989). Este tratamento não demonstrou qualquer utilidade.

### 8.3.9- Oxigenoterapia

A administração de oxigénio está contra-indicado, já que a hiperóxia leva a um aumento da toxicidade do PQ. O seu emprego em humanos apenas está indicado quando o  $\text{FiO}_2$  (concentração de oxigénio no ar inspirado) for inferior a 21% (Kehrer, Haschek & Witschi, 1979) ou a  $\text{PaO}_2$  estiver inferior a 50mmHg (Caldas, 2000; Pinheiro, 2002; Martín-Rubí, Marruecos-Sant, Palomar-Martínez & Martínez-Escobar, 2007).

A aplicação de atmosfera hipóxica foi estudada em murganhos envenenados com PQ, mostrando eficácia na protecção pulmonar (Rhodes, Zavala & Brown, 1976). Contudo, em envenenamentos graves, esta hipóxia leva a uma rápida insuficiência circulatória e como tal deve ser evitada (Chollet et al., 1983). São ainda precisas provas que mostrem vantagens desta terapia a longo prazo.

### 8.3.10- Transplante pulmonar

Em vários casos de medicina humana, tentou-se fazer um transplante pulmonar, no entanto, à semelhança da radioterapia, só num caso houve sucesso (Licker, Schweizer, Hohn, Morel & Spiliopoulos, 1998; Syngenta et al., 2003).

O problema nos transplantes pulmonares é que o PQ fica acumulado nos músculos durante muito tempo, libertando-se lentamente para o sangue, voltando a causar danos no novo pulmão. Nestes casos o resultado, na sua maioria, acaba por ser fatal (Toronto Lung Transplantation Group, 1985).

Como resumo, pode-se ver na figura 15 os mecanismos mais comuns de como proceder perante um animal envenenado por PQ.

## 8.4- Cuidados paliativos e manutenção dos sinais vitais:

- ▶ **Convulsões:** diazepam, fenobarbital ou propofol (Beasley, 1999; Reigart & Roberts, 1999a; Campbell & Chapman, 2000).
- ▶ **Excitação:** administrar diazepam. Notar que os derivados fenotiazínicos (ex: clorpromazina e acepromazina) devem ser evitados, já que estes agravam a depressão do SNC e em alguns casos são epileptogénicos (Beasley, 1999).
- ▶ **Irritação/Úlceras das mucosas:** sucralfato, antiácidos, antieméticos (Campbell & Chapman, 2000).
- ▶ **Dor:** a lesão da mucosa gastrointestinal, bucal, esofágica, a dor abdominal, a pancreatite e a enterite podem levar à necessidade de administrar analgésicos como a oximorfona, hidromorfona, morfina, buprenorfina, fentanil e cetamina. Também pode ser utilizado a aplicação de placas frias na boca ou dar comida fria, uma vez que o frio vai aliviar a dor (Reigart & Roberts, 1999a; Viganó et al., 2008).
- ▶ **Infecções secundárias:** antibióticos (Syngenta et al., 2003; Viganó et al., 2008).
- ▶ **Suporte ventilatório mecânico:** pode ser necessário suporte ventilatório mecânico (Pinheiro, 2002). Nestes casos, o tempo que têm de permanecer em ventilação assistida é, muitas vezes, economicamente inviável em veterinária (King, 2004).
- ▶ **Choque Hipovolémico:** devido às perdas gástricas, à anorexia, inapetência por beber e à perda de fluidos pelo edema pulmonar, o animal desenvolve um quadro hipovolémico. Deve-se administrar fluidos, cristalóides ou colóides consoante o grau hipovolémico (Beasley, 1999; Viganó et al., 2008).
- ▶ **Choque Distributivo:** o compromisso pulmonar nas trocas gasosas leva a anóxia, podendo ser necessário oxigenoterapia.
- ▶ **Acidose metabólica:** o animal pode apresentar acidose metabólica pela desidratação, vômito e diarreia. O tratamento desta acidose passa, antes de tudo, por corrigir a causa. Ao mesmo tempo, poder-se-á administrar fluidos ricos em ião bicarbonato, o Lactato de Ringer é o mais indicado nestas situações (Beasley, 1999). Outros compostos que também podem ser utilizados, tal como o Plasmalyte 148® e o Normosol R®. O pH e os gases sanguíneos devem ser monitorizados para ver a eficácia dos tratamentos e evitar uma alteração brusca do pH plasmático, pois podem levar a sintomas como paragem cardíaca, vômito e hipotensão (Viganó et al., 2008).
- ▶ **Hipocaliémia:** ocorre devido ao vômito e diarreia. Se for grave deve-se suplementar os fluidos com Cloreto de potássio (Viganó et al., 2008).
- ▶ **Hiponatrémia:** ocorre devido à gastroenterite severa. Usualmente a administração de Lactato de Ringer, NaCl 0,9% ou Normosol R® é o suficiente (Viganó et al., 2008).
- ▶ **Arritmias cardíacas:** em envenenamentos por PQ, as arritmias cardíacas são muitas vezes causa do desequilíbrio electrolítico, ácido-base, hipovolémia e hipóxia. Se assim for, a correcção destas leva a uma normalização cardíaca. Consoante o tipo de arritmia presente e a gravidade desta, pode ser necessário a utilização de fármacos específicos.

### **8.5- Descontaminação quando contacto dérmico e oftalmológico:**

Se o contacto dérmico por PQ ocorrer, deve-se fazer imediatamente uma lavagem cuidadosa e intensiva usando luvas de borracha, mas sem esfregar a zona vigorosamente, para evitar danificar a pele e aumentar a absorção. Todas as zonas devem ser lavadas com água abundante e sabão, tendo em especial atenção a zona das orelhas e entre os dedos. Para evitar que o animal lamba pêlos contaminados, uma tricotomia ou o uso de um colar isabelino pode fazer o efeito pretendido. No fim, secar o animal e depois colocá-lo num sítio calmo com aquecimento. Se os olhos forem contaminados, estes devem ser lavados com água abundante (Lorgue et al., 1996; Reigart & Roberts, 1999a; Caldas, 2000; Campbell & Chapman, 2000; The Merck Veterinary Manual, 2008b).

### **8.6- Vários protocolos terapêuticos aplicados em animais de companhia e sua eficácia:**

Uma apreciação global da eficácia de diferentes terapias em casos de envenenamento por PQ em animais de companhia é difícil, pois não só o número de artigos encontrados foi reduzido, como dentro destes, a variação de terapias aplicadas é grande. Como tal, primeiro ir-se-á apresentar os casos individualmente e só posteriormente se tentará fazer uma abordagem geral da situação.

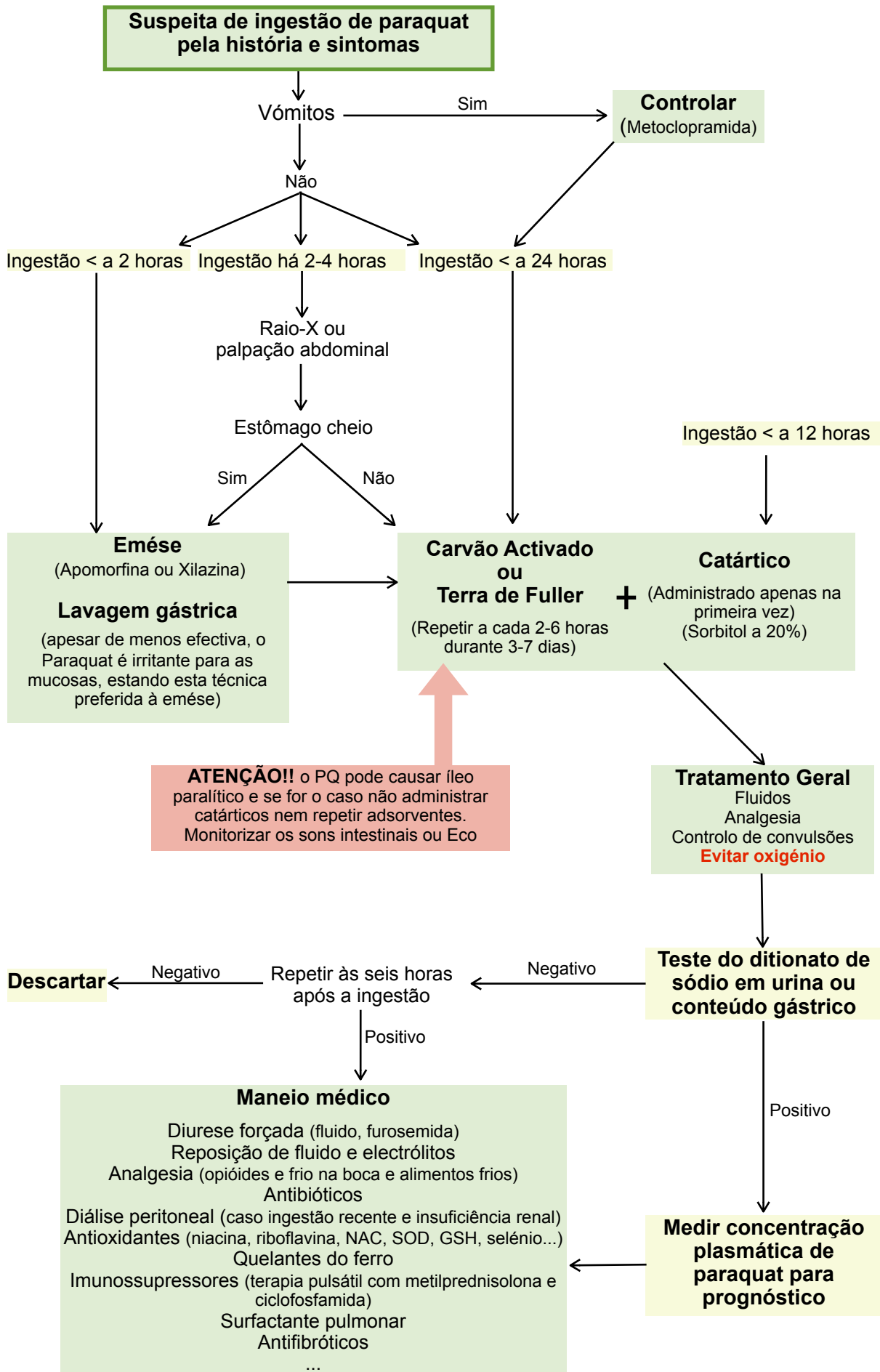
Cope et al., (2004) administraram analgésicos, antibióticos, fluidos, diuréticos, IECA, antiácidos, antioxidantes (vitamina E, vitamina C; acetilcisteína), oxigenoterapia e córticoesteróides, mas não conseguiram melhorar o desfecho dos sete cães envenenados com PQ, acabando todos por morrer. Johnson & Huxtable, (1976) mostraram um caso de uma gata que sobreviveu fazendo córticoterapia, fluidos e antibióticos. Darke et al., (1977) apresentaram dez cães envenenados com PQ e todos morreram. Três cães melhoraram da dispneia temporariamente quando administrado oxigénio, atrasando o aparecimento de insuficiência respiratória. Dois cães foram tratados com antibióticos, diuréticos e corticosteróides, sem haver qualquer melhoria significativa. Cruickshank (1982) em 3 cães com suspeita de envenenamento por PQ administrou cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) em dois deles. Os dois cães sujeitos ao tratamento sobreviveram, tendo o outro falecido.

Os pontos comuns de decisão terapêutica foram a administração de antibióticos, corticosteróides e fluidoterapia. A administração de fármacos com acção antioxidante também pareceu merecer consenso.

No geral, pôde-se observar que, tal como nos humanos, conclusões seguras são difíceis de obter devido à ausência de confirmação da exposição ao PQ, já que este não foi isolado em nenhum dos casos clínicos. Mesmo considerando que essa ingestão ocorreu, desconhece-se qual a dose ingerida, o que acaba por dificultar o prognóstico do animal por forma a podermos comparar a eficácia dos tratamentos. No entanto, pôde-se observar que, independentemente da terapia utilizada, o prognóstico é grave. Como tal, é aconselhado usar o máximo de meios disponíveis no tratamento, pois apesar de nenhum se ter provado eficaz, também nenhum mostrou piorar o estado clínico do animal.



**Figura 15: Maneio médico em envenenamentos por paraquat.**



## 9. PROGNÓSTICO

O aumento da sobrevivência depende principalmente da concentração da substância no plasma e do tempo após a sua ingestão (Jones, Elton & Flanagan, 1999; Serra et al., 2003). As lesões que o PQ induz acabam por ser incompatíveis com a vida, sendo o resultado geralmente fatal. Quanto mais precocemente o diagnóstico for feito e se começar o tratamento, maior será a probabilidade de sobrevivência. O único meio eficaz de evitar a morte é evitar a absorção do PQ, para tal, a intervenção tem de ser logo após a sua ingestão. A janela de tratamento é bem estreita, podendo esta ser tão pequena como de 6 a 18 horas após a ingestão (Davies, 1987)

O prognóstico em medicina veterinária é considerado grave, pois independentemente da dose ingerida, o animal quando chega à clínica ou quando é diagnosticado acaba por ser demasiado tarde, chegando a terapêutica a ser instituída dias depois da ingestão. No entanto, há casos em que alguns animais recuperam após desintoxicação (Beasley, 1999).

Os efeitos respiratórios são progressivos e o prognóstico é agravado pela inexistência de antídoto e pelo facto da doença respiratória progressiva responder pouco à terapia convencional. O prognóstico, uma vez que ocorra fibrose e insuficiência pulmonar, é grave. Nesta fase, o tratamento é praticamente paliativo e de suporte (Darke, 1992; King, 2004).

Em humanos, pacientes jovens, contaminados por via inalatória, cutânea ou oral, mas com quantidades baixas de PQ na altura de entrada no hospital, são considerados factores de bom prognóstico (Lee, Hwang, Yang & Hong, 2002). Ao contrário, o aparecimento de úlceras gástricas e esofágicas, insuficiência renal e desequilíbrios ácido-base, são indicações de mau prognóstico (Xarau & Laita, 2000; Plumlee, 2004; Castro et al., 2005).

### 9.1- Métodos para prever a probabilidade de sobrevivência:

Estes métodos foram baseados em casos humanos, como tal, os valores apresentados de modo a serem aplicados em animais necessitam de extrapolação.

A medição das concentrações sanguíneas de PQ superiores a 2mg/mL, 1,6mg/mL, 0,6mg/mL, 0,16mg/mL e 0,1mg/mL respectivamente nas 4, 12, 16, 24 e 48 horas após a ingestão, são consideradas doses letais. Concentrações urinárias superiores a 1mg nas primeiras 8 horas de intoxicação são mau prognóstico (Proudfoot, Stewart, Levitt & Widdop, 1979; Caldas, 2000; Serra et al., 2003). Pacientes com concentrações plasmática de PQ superiores a 30µg/mL, têm uma elevada probabilidade de morrer nas 24 horas após a ingestão (Lee et al., 1999).

O uso do Índice Respiratório (IR) em humanos consegue prever a probabilidade de sobrevivência do paciente (Suzuki et al., 1989; Caldas, 2000). Existe ainda o Índice de Gravidade da Intoxicação pelo Paraquat (SIPP) que também nos fornece uma ideia sobre o prognóstico (Serra et al., 2003). Jones et al., (1999) mostram uma curva que revela a probabilidade de sobrevivência até 200 horas após ingestão, ao contrário dos outros que só mostravam até algumas horas depois.

## **CAPÍTULO III: Quadro clínico de treze casos de envenenamento com Paraquat e estudo retrospectivo de cinco casos.**

### **1. Introdução**

Foram reunidos 13 casos clínicos com suspeita de envenenamento por PQ. Destes, 7 foram recolhidos na zona de Azeitão durante o período de Novembro de 2006 a Janeiro de 2009 tendo 5 sido observados durante o estágio curricular. Os outros 6 casos clínicos foram cedidos por uma clínica situada na Marinha Grande e foram registados durante o período de Maio de 2001 a Novembro de 2005.

Na maioria dos casos não foi possível determinar se o tipo de envenenamento foi acidental ou intencional. Apenas 2 dos 13 animais foram vistos a ingerir o PQ acidentalmente, nestes realizou-se precocemente uma lavagem gástrica não chegando, por isso a apresentarem sintomas clínicos.

Dos outros 11 animais apenas um pode ter sido acidental, uma vez que o jardim tinha sido previamente tratado com o herbicida. Os outros 10 casos ocorreram após terem ido à caça, passear ou fugido para a rua, podendo estes envenenamentos terem sido intencionais ou acidentais.

Os casos distribuíram-se igualmente entre fêmeas e machos (6 fêmeas e 7 machos, sendo um dos machos um gato). A frequência de envenenamento nos cães também não pareceu estar relacionado com a idade nem com o peso corporal, pois nestes a idade variou entre os três meses e os sete anos e o peso entre os 3 kg e os 30 kg. O gato tinha três anos e pesava 5 kg.

A mortalidade foi elevada, uma vez que 6 dos 11 animais que chegaram a apresentar sintomas faleceram ou foram objecto de eutanásia.

### **2. Sintomas dos Casos Clínicos Observados**

Os 11 animais que apresentaram sintomas clínicos estavam prostrados logo no primeiro dia. Destes, 10 apareceram com vômito, 9 com inapetência, 7 estavam desidratados e 6 apresentaram diarreia. Dois animais apresentaram mucosas eritematosas e um animal tinha disfagia e dor abdominal. No que respeita ao quadro respiratório, 8 animais desenvolveram dispneia, 5 taquipneia e 2 animais apresentaram tosse. Quatro animais apresentaram IRA, um deles era o gato.

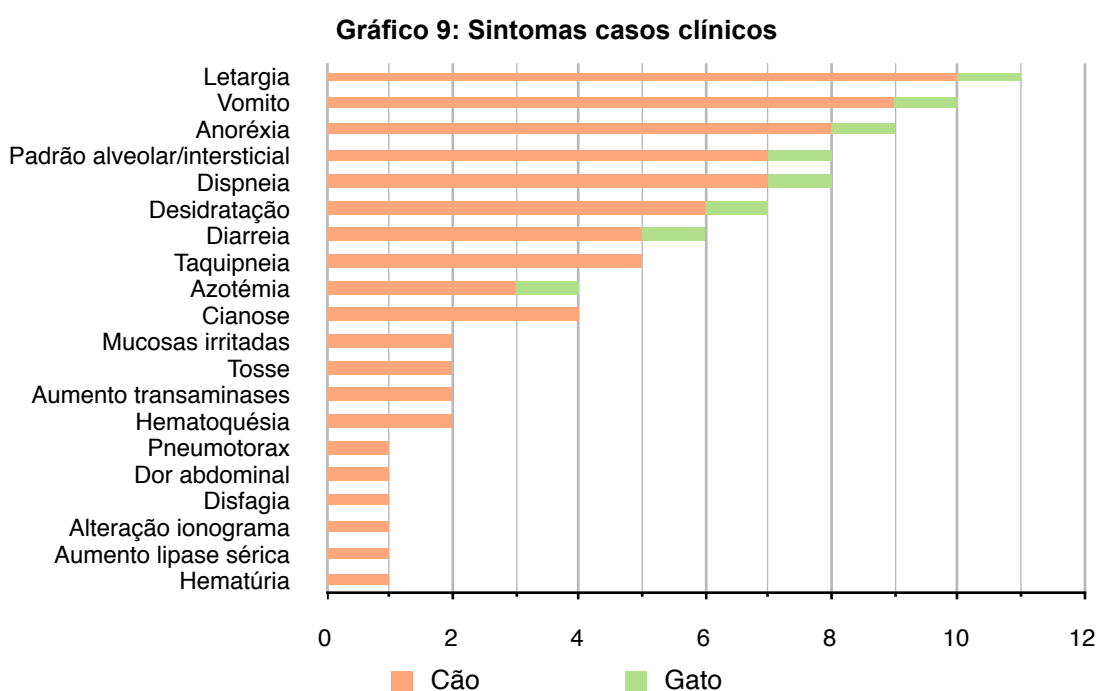
Só 9 animais foram radiografados. Destes, um apresentou pneumotórax e nos outros 8 observou-se um padrão intersticial, alveolar e/ou brônquico.

Outros sintomas interessantes, mas menos comuns, foram a ecografia abdominal do gato que revelou um fígado hiperecogénico e alterações na ecogenicidade renal. Observou-se ainda durante a laparotomia exploratória que os rins estavam pálidos, possivelmente por isquémia.

Tal como na literatura pesquisada, os sintomas clínicos foram variados. Contudo, pôde-se verificar uma evolução de um quadro gástrico para um quadro respiratório. Alguns dos animais apresentaram envolvimento renal.

O diagnóstico de uma possível intoxicação por PQ nos animais que apareceram durante a fase dos sintomas gastrointestinais foi difícil. Tal como descrito na literatura pesquisada sobre casos clínicos em cães, a presença de úlceras orais não foi comum, tendo-se apenas observado um caso clínico com disfagia por dor e mucosas hiperêmicas, mas nunca se observaram úlceras orais que teriam ajudado a pensar num diagnóstico por ingestão de algo irritante, como o PQ.

Quando apareceu o quadro respiratório, o PQ passou a estar incluído entre os primeiros na lista de diagnósticos diferenciais.



No gráfico 9 pode-se observar a frequência dos sintomas observados nos casos clínicos.

No quadro 2 são exibidos todos os sintomas juntamente com as alterações das análises laboratoriais e alterações radiográficas referenciadas na revisão bibliográfica. Neste mesmo quadro, a amarelo, estão evidenciados os sintomas, análises laboratoriais e alterações das radiografias torácicas, que foram observados nos 11 casos clínicos. Não foram incorporados no quadro os dados da necrópsia e histopatologia, pois estas não foram realizadas na prática clínica.

**Quadro 2: Relação dos sintomas e análise laboratoriais e raio-x torácico descritos na literatura com os Casos clínicos.**

Órgão/ Aparelho	Sintomas		
<b>Gerais</b>	Desidratação	Letargia	Pirexia/Febre
	Dor abdominal cranial	Perda de peso	
<b>Digestivo</b>	Anorexia	Hematemese	Perfuração esofágica
	Diarreia	Hematoquézia	Ulceração da mucosa oral
	Diminuição da motilidade intestinal	Hipersialia	Vômito
	Disfagia	Íleo paralítico	
	Eritema da mucosa oral	Melena	
<b>Rim</b>	Anúria	Oligúria	Poliúria
	Isostenúria	Polidipsia	
<b>Respiratório</b>	Cianose	Fervores húmidos à auscultação	Taquipneia
	Dispneia	Hemoptise	Traqueíte
	Enfisema Subcutâneo	Intolerância ao exercício	Tosse
	Epistaxis	Secreções brônquicas	
<b>Fígado</b>	Hepatomegália		
<b>Cardio-vascular</b>	Bradicardia	Insuficiência cardíaca	Taquicardia
	Disritmias	Sons cardíacos abafados	
<b>Sistema Nervoso Central</b>	Ataxia	Excitação	Convulsões
<b>Pele</b>	Eritema	Úlceras	
<b>Olho</b>	Blefarite	Edema da córnea	Perda da acuidade visual
	Conjuntivite	Opacificação da córnea	Queratite
Órgão/ Aparelho	Análises laboratoriais		
<b>Gerais</b>	Acidose metabólica	Aumento da creatinina-quinase	Hipoxia (PaO <sub>2</sub> diminuída)
	Alterações ionograma	Hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> aumentada)	Leucocitose
<b>Digestivo</b>	Aumento da amilase sérica	Aumento da lipase sérica	
<b>Rim</b>	Aumento da creatinina plasmática	Glicosúria	Proteinúria
	Aumento da excreção de sódio, fósforo e ácido úrico	Hematúria	Urémia
<b>Fígado</b>	Aumento das transaminases	Aumento da bilirrubina	
Órgão/ Aparelho	Raio-x torácico		
<b>Respiratório</b>	Pneumotorax	Padrão intersticial/alveolar	

**Legenda:** Sintomas, alterações das análises laboratoriais e radiográficas mencionados na revisão bibliográfica. Evidenciado a amarelo estão os sintomas, análises laboratoriais e alterações radiográficas observados nos 11 casos clínicos.

### 3. Tratamento empregue nos Casos Clínicos

Relativamente ao tratamento empregue, devido à falta de dados e desconhecimento da metodologia de trabalho na clínica da Marinha Grande, optou-se apenas por abordar o tratamento dos sete casos recolhidos no Hospital Vetarrábida em Azeitão, onde realizei o estágio curricular.

Nestes sete casos, apesar da tentativa terapêutica, três acabaram por falecer.

O tratamento empregue foi diferente em cada um dos casos abordados, variando consoante os sintomas que apresentavam.

A primeira abordagem terapêutica nem sempre foi direccionada para um possível envenenamento, chegando-se a pensar primeiro numa gastroenterite aguda, numa insuficiência renal por causa desconhecida ou em causas infecciosas, como por exemplo Leishmaniose, Erlichia, Babesia, Rickettsia, Dirofilaria, Leptospirose, etc.

O maneo da descontaminação gástrica não foi feito em nenhum caso, pois todos apareceram vários dias após a ingestão já quando o quadro respiratório estava presente, com excepção de uma cadela que apareceu duas horas após o passeio, mas devido à falta de sintomas específicos (apenas apatia e posteriormente vômito e diarreia), no momento a probabilidade de envenenamento não foi tida em conta.

No geral, todos os animais foram submetidos a fluidoterapia, quer para estimular a diurese, como para compensar as perdas e a desidratação. Também foi feito o maneo do vômito com antiácidos e antieméticos, assim como foi administrado antibióticos para evitar complicações bacterianas secundárias.

Nos três animais insuficientes renais foi administrado benazepril (Fortekor®), furosemida (Dimazon®) e um protector hepático, colerético e regulador da azotémia e amoniémia (Legaphiton®). Em dois animais foi administrado butorfanol (Butador®) por forma a tentar diminuir a severidade da dispneia.

A corticoterapia foi administrada em dois animais começando por prednisolona intravenosa (IV) (Solu-dacortina®) e continuando com metilprednisolona via oral (PO) (Moderin®) durante cerca de um mês e meio num dos casos. No outro, até ao momento de escrita desta dissertação, ainda não se conseguiu retirar os corticoesteróides uma vez que quando se diminui a sua dose a dispneia agrava, estando a ser administrados corticoesteróides há cerca de seis meses e meio. Ambos os animais se encontram vivos.

Não foram empregues em nenhum dos casos apresentados a ciclofosfamida, os antioxidantes, os quelantes do ferro, os antifibróticos, o surfactante pulmonar ou qualquer técnica de diálise possivelmente devido, à falta de conhecimento da eficácia e à dificuldade na acessibilidade de alguns destes fármacos, ao diagnóstico tardio, a motivos económicos, à ausência de meios de diálise ou simplesmente porque na altura da instituição da terapêutica o médico veterinário decidiu que aquele seria o tratamento mais correcto a ser implementado.

# Estudo Retrospectivo de cinco casos clínicos

## CASO 1: “Pepe”

Felino europeu comum, macho, 2 anos, castrado, peso 4,5 Kg. Vivía em casa, mas tinha acesso livre à rua, estava vacinado e desparasitado.

**Estimulo latrogénico:** prostração, vômito, diarreia e anorexia.

**História Progressa:** Sintomas tinham começado há um dia. Na véspera, a dona deu-lhe um comprimido de antibiótico (não se sabe qual), mas o “Pepe” vomitou-o logo.

**Exame Físico:** desidratado, resto do estado geral normal.

### **Análises Clínicas:**

- Hemograma:** ligeira anemia (hematócrito de 29,5%), plaquetas normais.
- Leucograma:** leucograma normal.
- Bioquímicas:** ureia (>130mg/dl) e creatinina (11,8mg/dl) aumentadas. Transaminases, bilirrubina total, proteínas totais, albuminas, globulinas e glucose normais.
- Ionograma:** hipercaliémia.
- Urianálise:** hematúria sem sedimento.

O “Pepe” tinha uma insuficiência renal com causa desconhecida.

### **Tratamento:**

- benazepril (1mg/kg SID, PO; Fortekor®);
- dieta renal;
- enrofloxacin (5mg/kg uma vez ao dia (SID), SC; Baytril®);
- fluidoterapia;
- furosemida (1-2mg/kg, SC; Dimazon®);
- metoclopramida (0,5mg/kg BID, SC; Metoclan®);
- protector hepático, colerético, regulador da azotémia e amoniémia (BID, PO; Legaphiton®);
- ranitidina (2,5mg/kg de 12 em 12 horas (BID), via intramuscular (IM); Pep-Rani®).

**2º dia:** Começou a ficar dispneico. Realizou-se uma radiografia torácica e uma ecografia abdominal. Foi assumido um diagnóstico de insuficiência renal aguda (IRA) complicada com lesões gástricas e pulmonares. As causas destes sintomas podiam ter duas hipóteses. Numa, o “Pepe” tinha ingerido um tóxico quando foi à rua (ex: fertilizantes, detergentes, ácidos, etc.),

**Raio-x Torácico:** Padrão alveolar e intersticial difuso com broncogramas de ar. Silhueta cardíaca e grandes vasos normais.

**Ecografia Abdominal:** renomegália com uma medular dilatada. Fígado ligeiramente hiperecogénico.

provocando vômitos e diarreia, que causaram a hipovolêmia, desencadeando a IRA tendo o síndrome urémico por sua vez lesionado o pulmão. Dentro desta primeira hipótese, o próprio tóxico poderia ser nefrotóxico e pneumotóxico (ex: Paraquat e rodenticidas), ou só nefrotóxico (ex: *Lillium*, etilenoglicol, etc.). Na segunda hipótese pensou-se numa outra causa, que não a ingestão de um tóxico, estaria por detrás da insuficiência renal devendo-se os sintomas respiratórios e gastrointestinais ao síndrome urémico.

**3º dia:** Ionograma: normal.

Análises bioquímicas: ureia > 130mg/dL; creatinina 13,4mg/dL.

Houve um aumento da creatinina demonstrando um agravamento do estado clínico.

**6º dia:** Ionograma: normal.

Análises bioquímicas: ureia e creatinina normais.

Devido à melhoria clínica do “Pepe”, este teve alta com:

- benazepril (1mg/kg SID, PO; Fortekor®);
- dieta renal.
- enrofloxacina (5mg/kg SID, SC; Baytril®);
- protector hepático, colerético, regulador da azotémia e amoniémia (BID, PO; Legaphiton®);

**9º dia:** Regressou por recorrência dos vômitos.

**Exame Físico:** Temperatura 40°C; dor abdominal.

**Análises Clínicas:**

- Hemograma:** hematócrito ligeiramente baixo (24,1%), plaquetas normais.
- Leucograma:** leucograma normal.
- Bioquímicas:** ureia, creatinina, transaminases, bilirrubina total, lipase e amilase normais.

Devido à inespecificidade dos sintomas e presença de febre, suspeitou-se que o “Pepe” podia ter uma pielonefrite ou podia estar a entrar em SIRS/sepsis. Decidiu-se reiniciar o tratamento, acrescentando uma antibioterapia com um espectro de acção mais alargado.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg BID, SC; Synulox®)
- benazepril (1mg/kg SID, PO; Fortekor®);
- dieta renal;
- enrofloxacina (5mg/kg uma vez ao dia (SID), SC; Baytril®);
- fluidoterapia;
- metoclopramida (0,5mg/kg BID, SC; Metoclan®);
- protector hepático, colerético, regulador da azotémia e amoniémia (BID, PO; Legaphiton®);
- ranitidina (2,5mg/kg de 12 em 12 horas (BID), via intramuscular (IM); Pep-Rani®).



**10º dia:** Continuava com vômitos.

Decidiu-se fazer uma radiografia abdominal à procura de sinais de obstrução intestinal ou corpo estranho, no entanto, este encontrava-se normal. A ecografia abdominal com o doppler apresentou um córtex renal com pouca perfusão.

Procedeu-se posteriormente a uma laparotomia exploratória cuja única

alteração visível eram os rins que se encontravam pálidos, sugerindo isquémia renal. Possivelmente o vômito era por abdómen agudo. O “Pepe” morreu durante a noite.

**Ecografia Abdominal:** Córtex renal com hipoperfusão, resto normal.

**Raio-x Abdominal:** Normal.

**Laparotomia Exploratória:** Pâncreas e intestino normais. Para avaliar a mucosa gástrica teve de se proceder a um gastrotomia, esta mucosa estava normal. Contudo os rins estavam pálidos.

Devido à ausência de história de trauma, ter as vacinas em dia, ausência de leucograma inflamatório, livre acesso à rua, não ter quadro hemorrágico, lesão pulmonar ao raio-x, ecografia e laparotomia exploratória só com alterações renais, os possíveis diagnósticos por ordem de probabilidade eram:

- **Ingestão de Paraquat (quadro agudo).**
- **Nefropatia isquémica não diagnosticada.**

**CASO 2: “Teca”**

Canídeo de raça indeterminada, fêmea, 4 anos, esterilizada, peso 18 Kg. Vivia em casa e tinha acesso à rua, estava vacinada e desparasitada.

**Estímulo latrogénico:** prostração.

**História Progressa:** Duas horas após um passeio, as dona acharam-na prostrada com relutância a mover-se

**Exame Físico:** mucosas congestionadas.

**Análises Clínicas:**

- **Hemograma:** normal.
- **Leucograma:** eosinopénia.
- **Bioquímicas:** ureia, creatinina, alanina aminotransférase (ALT), proteínas totais, albuminas, globulinas e glucose normais.

Uma hora e meia depois da presença na consulta começou com vômitos e diarreia, suspeitou-se de uma gastroenterite por ingestão de um alimento estranho.

Seis horas depois desenvolve dispneia.

Decidiu-se fazer um painel analítico mais extenso, mas estava tudo normal.

Começou-se um tratamento essencialmente sintomático, mas optou-se por uma antibioterapia de largo espectro de acção, pensando-se numa broncopneumonia severa aguda. Por vezes teve de se administrar um sedativo ligeiro para tentar aliviar a dispneia.

**2º dia:** Estava pior da dispneia.

Realizou-se uma ecografia abdominal que não apresentou nenhuma causa para estes sintomas.

Como ficava menos nervosa em casa e consequentemente menos dispneica, optou-se por um tratamento ambulatorio.

**Análises Clínicas:**

- **Bioquímicas:** aspartato aminotransférase (AST), gama glutamiltransférase (GGT), fosfatase alcalina sérica (FAS), amilase e lipase normais.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg SID, SC; Synulox®);
- butorfanol (0,1mg/kg, SC; Butador®);
- ceftriaxona (25mg/kg BID, IV; Mesporin®);
- fluidoterapia;
- metoclopramida (0,5mg/kg BID, SC; Metoclan®);
- ranitidina (2,5mg/kg BID, IM; Pep-Rani®).

**Ecografia abdominal:** mucosa do estômago espessada. Ausência de qualquer outra alteração.

**3º dia:** Já tinha apetite, mas continuava muito dispneica. A  $\text{PaO}_2$  estava diminuída e na radiografia torácica apresentava um padrão pulmonar difuso (figura 16).

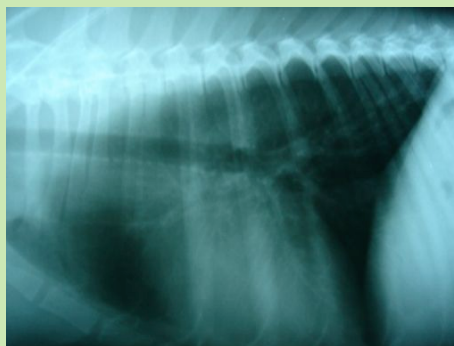
Devido à apresentação inicial de um quadro gastrointestinal evoluindo para um quadro respiratório agudo, tínhamos como possíveis causas um problema sistémico ou a ingestão de um tóxico, visto que a ingestão de um alimento estranho seria difícil de causar alterações pulmonares. Pelas análises laboratoriais e ecografia não foi encontrado nenhuma causa sistémica, restando-nos a possível ingestão de um tóxico, o Paraquat (anticoagulantes e destilados de petróleo não se enquadram no quadro clínico).

O tratamento foi alterado, começando com corticoterapia e um protector hepático. Apenas se manteve os antibióticos e o anti-ácido.

**Pulsimetria:**  $\text{PaO}_2$  diminuída.

**Raio-x Torácico:** Padrão alveolar e intersticial difuso com início de padrão brônquico. Silhueta cardíaca e grandes vasos normais.

**Figura 16:** Raio-x torácico, “Teca” no 3º dia.



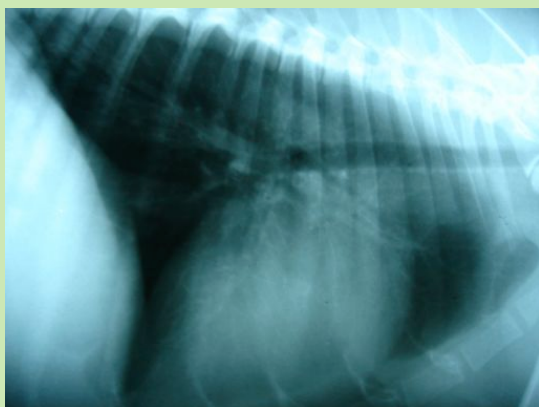
**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg SID, SC; Synulox®);
- ceftriaxona (25mg/kg BID, IV; Mespurin®);
- prednisolona (3mg/kg BID, IV; Solu-Dacortina®);
- ranitidina (2,5mg/kg BID, IM; Pep-Rani®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**Ecocardiografia:** Hipertensão pulmonar.

**Raio-x Torácico:** Padrão alveolar e intersticial difuso pioraram e padrão brônquico mais evidente.

**Figura 17:** Raio-x torácico, “Teca” no 6º dia.



**6º dia:** Repetiu-se a radiografia torácica (figura 17) e realizou-se uma ecocardiografia, estes sugeriam o início de uma possível fibrose pulmonar. Parou-se os antibióticos e adicionou-se ao tratamento propentofilina.

**Tratamento:**

- prednisolona (3mg/kg BID, IV; Solu-Dacortina®);
- propentofilina (5mg/kg BID, PO; Karsivan®);
- ranitidina (2,5mg/kg BID, IM; Pep-Rani®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**10º dia:** A “Teca” estava melhor. Em resposta decidiu-se reduzir a dose de prednisolona (3mg/kg SID, IV; Solu-Dacortina®).

**11º dia:** Tinha aumentado a frequência de micção e tinha hematuria. Se efectivamente foi envenenada por paraquat, este ao ser irritante, pode ter lesionado a parede da bexiga. Administrou-se enrofloxacin (5mg/kg SID, PO; Baytril®) durante dez dias.

**17º dia:** Controlo hepático e radiografia torácica ligeiramente melhor (figura 18). Adicionou-se dieta hepática e reduziu-se a dose de prednisolona (1,5mg/kg SID, SC; Solu-Dacortina®).

**24º dia:** Raio-x torácico: sem evolução. Passou para tratamento oral.

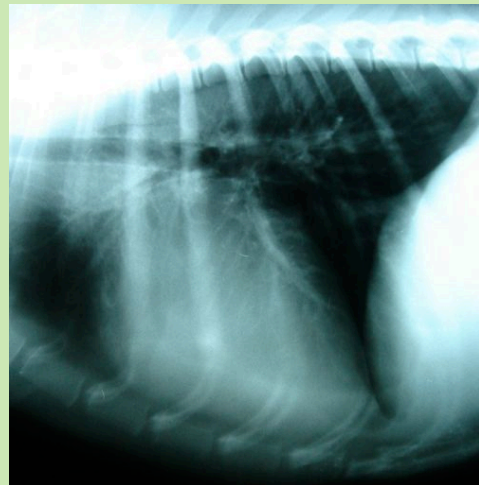
**Tratamento:**

- dieta hepática;
- metilprednisolona (0,5mg/kg BID, PO; Moderin4®);
- omeprazol (1mg/kg SID, PO; Omeprazol Generis®);
- propentofilina (5mg/kg BID, PO; Karsivan®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**Análises Bioquímicas:** ALT 224 U/L; FAS 437 U/L; AST e GGT normais.

**Raio-x Torácico:** em dez dias pareceu haver reabsorção da fibrose pulmonar.

**Figura 18:** Raio-x torácico, “Teca” no 17º dia.



**39º dia:** Análises bioquímicas: transaminases normais.

Raio-x torácico: sem evolução.

Devido à estagnação da evolução clínica radiológica os controlos radiológicos passaram a ser mensais. Reduziu-se a dose de metilprednisolona (0,5mg/kg SID, PO; Moderin4®).

**53º dia:** A “Teca” continuava bem disposta.

Reduziu-se a dose de metilprednisolona e parou a dieta hepática.

**Tratamento:**

- metilprednisolona (0,5mg/kg a cada quatro dias, PO; Moderin4®);
- omeprazol (1mg/kg no mesmo dia que a metilprednisolona, PO; Omeprazol Generis®);
- propentofilina (5mg/kg BID, PO; Karsivan®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**72º dia:** Frequência respiratória estava aumentada e não tinha comido de manhã. Esteve exposta à chuva uns dias atrás.

Exame físico: auscultação pulmonar e mucosas normais.

Raio-x torácico: alterações iguais à última radiografia tirada.

Alterou-se o tratamento, subiu-se a dose de metilprednisolona (1mg/kg SID, PO; Moderin4®) e administrou-se amoxicilina+ácido clavulânico (12,5mg/kg BID, PO; Synulox®) durante 15 dias, por risco de pneumonia.

**86º dia:** Estava com tosse do canil. Adicionou-se um expectorante e outro antibiótico por forma a aumentar o espectro de acção da antibioterapia, diminuiu-se a dose de metilprednisolona.

Raio-x torácico: ligeira melhoria

Análises bioquímicas: ALT 204 U/L, GGT, AST e FA normais.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg BID, PO; Synulox®) durante 15 dias;
- bromexina (2mg/kg BID, PO; Bisolvon®) durante 15 dias;
- enrofloxacin (5mg/kg SID, PO; Baytril®) durante 15 dias;
- metilprednisolona (0,25mg/kg BID, PO; Moderin4®);
- omeprazol (1mg/kg SID, PO; Omeprazol Generis®);
- propentofilina (5mg/kg BID, PO; Karsivan®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**108º dia:** Análises bioquímicas: ALT 305 U/L, FAS 245 U/L, GGT e AST normais.

Volta a comer ração hepática, continua tratamento.

**123º dia:** Análises bioquímicas: ALT 193 U/L, FAS 222 U/L, GGT 8 U/L

Raio-x torácico: ligeiramente melhor.

Transaminases continuam aumentadas. Controlos radiológicos passaram para dois em dois meses. Nova redução da dose de metilprednisolona e adicionou-se ácido ursodeoxicólico devido ao aumento da GGT.

**Tratamento:**

- ácido ursodeoxicólico (15mg/kg, SID, PO; Destolit®);
- dieta hepática;
- metilprednisolona (0,25mg/kg SID, PO; Moderin4®);
- omeprazol (1mg/kg SID, PO; Omeprazol Generis®);
- propentofilina (5mg/kg BID, PO; Karsivan®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**Análises Bioquímicas:** transaminases normais.

**Raio-x Torácico:** Padrão intersticial e brônquico.

Figura 19: Raio-x torácico, “Teca” no 143º dia.



**143º dia:** A frequência respiratória continuava normal. As transaminases estavam normais. A radiografia torácica continua igual (figura 19).

Alterou-se o tratamento.

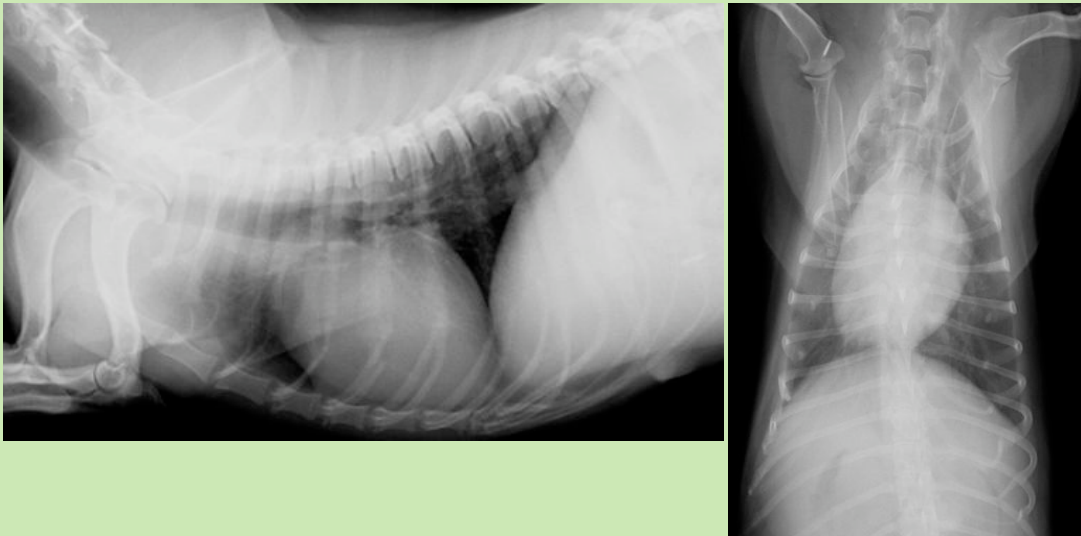
**Tratamento:**

- metilprednisolona (0,25mg/kg a cada 48 horas, PO; Moderin4®);
- omeprazol (1mg/kg a cada 48 horas, PO; Omeprazol Generis®);
- S-adenosilmetionina (SID; Denosyl®).

**203º dia:** Dois meses após a última consulta, o hemograma, leucograma e as transaminases estavam normais, a radiografia torácica continuava igual (figura 20). Continuou com o mesmo tratamento.

**Raio-x Torácico:** continua com padrão brônquico e intersticial difuso.

Figura 20: Raio-x torácico, “Teca” no 203º dia.



Devido à ausência de história de trauma, ou alterações neurológicas, as vacinas e desparasitação estão em dia, hemograma, leucograma e bioquímicas normais, acesso à rua, início de quadro gástrico evoluindo para quadro de dispneia aguda com lesão pulmonar difusa ao raio-x. Ausência de quadro hemorrágico, ecografia e ecocardiografia normal e hipertensão pulmonar, o diagnóstico mais provável era:

***Ingestão de Paraquat (Quadro sub-agudo).***



### CASO 3: “Zico”

Canídeo Epagneul Breton, macho, 3 anos, inteiro, peso 12,5 Kg. Cão de jardim e de caça. Tinha vacinas em atraso e não estava desparasitado.

**Estimulo latrogénico:** prostração, vômito e arfava muito.

**História Progressa:** os sintomas tinham começado há quatro dias quando foi à caça. O dono achava-o mais fraco na caça. No início dos episódios de vômito parecia que se engasgava com o mesmo.

**Exame Físico:** baixa condição corporal, mucosas pálidas, tempo de repleção capilar (TRC) normal, taquipneia e ortopneia. Auscultação torácica e palpação abdominal normais. Temperatura 38,9°C. Tinha apetite e já não vomitava.

**Análises Clínicas:**

- Hemograma:** anemia normocítica normocrômica (hematócrito de 28,1%), plaquetas normais.
- Leucograma:** leucocitose com neutrofilia, basofilia e monocitose.
- Bioquímicas:** ureia (60mg/dl) e creatinina (2,2mg/dl) aumentadas. Transaminases com um aumento da ALT (188U/L). Proteínas totais, albuminas e globulinas normais.

Este quadro clínico sugeria uma doença infecciosa e tendo em conta a elevada prevalência destas nesta região, pediu-se ao laboratório pesquisa de *Leishmania* em quatro titulações, *Rickettsia coronii*, *Ehrlichia*, *Babesia canis*, *Leptospira* e *Dirofilaria*.

Enquanto se esperava pelo resultado das análises iniciou-se o tratamento.

**Tratamento:**

- benazepril (1mg/kg SID, PO; Fortekor®);
- dieta renal;
- enrofloxacina (5mg/kg SID, SC; Baytril®);
- fluidoterapia;
- furosemida (1-2mg/kg, SC; Dimazon®);
- metoclopramida (0,5mg/kg BID, SC; Metoclan®);
- protector hepático, colerético, regulador da azotémia e amoniémia (BID, PO; Legaphiton®);
- ranitidina (2,5mg/kg BID, IM; Pep-Rani®).

**2º dia:** Devido à taquipneia e ortopeia decidiu-se fazer uma radiografia torácica. Os resultados do laboratório chegaram e deram apenas *Rickettsia coroni* positiva.

Como possíveis diagnósticos o “Zico” poderia ter uma pneumonia polimicrobiana causada ou não pela *Rickettsia coroni*, no entanto, não é comum a *Rickettsia coroni* ser tão patogénica. Uma pneumonia por aspiração devido ao vômito também podia ter acontecido, contudo, a

radiografia tinha um padrão difuso e não um padrão na zona crânio-ventral, que é a mais comum nestes casos. Por outro lado, o “Zico” não apresentava rinorreia bilateral nem tosse, que são outras características comuns nas pneumonias por aspiração.

A ingestão de um tóxico pulmonar e renal como o paraquat e os anticoagulantes, também podiam ter levado a uma pneumonia bacteriana secundária. No entanto, se tivesse sido ingestão de anticoagulantes, também apresentaria um quadro hemorrágico e derrames pleurais, os quais estavam ausentes.

**Raio-x Torácico:** Padrão alveolar e intersticial difuso. Silhueta cardíaca e grandes vasos normais.

**Análises laboratoriais:**

Leishmania: negativo;  
*Rickettsia coroni*: positiva;  
 Ehrlichia: negativa;  
*Babesia canis*: negativa;  
 Leptospira: negativa;  
 Dirofilaria: negativa.

Introduziu-se uma antibioterapia de largo espectro de acção. Adicionou-se suplementos vitamínicos e oligoelementos para ajudarem a função hepática, renal e a diminuir a anemia.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (25mg/kg TID, PO; Synulox®);
- benazepril (1mg/kg SID, PO; Fortekor®);
- ceftriaxona (25mg/kg BID, IV; Mespurin®);
- dieta renal;
- fluidoterapia;
- furosemida (1-2mg/kg, SC; Dimazon®);
- metoclopramida (0,5mg/kg BID, SC; Metoclan®);
- metronidazol (10mg/kg BID, PO; Flagyl®);
- oligoelementos e Vitaminas (BID, PO; Hemolitan®);
- protector hepático, regulador da amoniémia e estimulante da função digestiva (BID, IV; Ornipural®);
- protector hepático, colerético, regulador da azotémia e amoniémia (BID, PO; Legaphiton®);
- ranitidina (2,5mg/kg BID, IM; Pep-Rani®).

**3º dia:** Análises bioquímicas: ureia 67 mg/dL; creatinina 2,1 mg/dL.

Não houve melhoria da insuficiência renal.



**4º dia:** Apresentava vômitos esporádicos. Realizou-se uma ecocardiografia que apresentava hipertensão pulmonar.

**Ecocardiografia:** ausência de refluxo na válvula pulmonar e na válvula tricúspide. Hipertensão pulmonar.

Esta hipertensão vinha concordar com o diagnóstico anterior de que existia uma infiltração do parênquima pulmonar, como por exemplo, fibrose ou pneumonia.

Outras causas de hipertensão pulmonar podiam ser a dirofilariose e a cardiomiopatia dilatada que foram descartadas pelas análises laboratoriais e a ecocardiografia.

O tromboembolismo pulmonar também podia levar a quadros súbitos de dispneia com hipertensão pulmonar, no entanto, este não foi considerado pois não havia nenhuma causa aparente que levasse à sua ocorrência, igualmente o padrão radiológico também não era o mais característico destas situações.

**6º dia:** Frequência respiratória começou a normalizar.

**7º dia:** Análises bioquímicas: ureia 36mg/dl; creatinina normal.

Hemograma: hematócrito 33,3%.

Raio-x torácico: padrão intersticial e alveolar menos evidentes.

Parou os vômitos. A ureia continuava aumentada, mas mais baixa que os valores anteriores. A anemia melhorou, assim como o padrão radiológico. Decidiu-se parar os fluidos.

**13º dia:** Análises bioquímicas: ureia e creatinina normais.

Hemograma: hematócrito 33,2%.

Raio-x torácico: broncograma de ar evidenciando um padrão alveolar.

**16º dia:** Parou a ceftriaxona (25mg/Kg BID, IV; Mespurin®). Continua com amoxicilina+ácido clavulânico (25mg/kg TID, PO; Synulox®) e metronidazol (10mg/kg BID, PO; Flagyl®).

**18º dia:** O “Zico” teve alta.

Devido à ausência de história de trauma, presença de insuficiência renal aguda, leucograma inflamatório, anemia normocítica normocrômica, livre acesso à rua quando os sintomas começaram, não ter quadro hemorrágico, lesão pulmonar difusa ao raio-x e hipertensão pulmonar, os possíveis diagnósticos por ordem de probabilidade eram:

**-Pneumonia Bacteriana**

**- Ingestão de Paraquat (quadro sub-agudo, com pneumonia secundária)**

## CASO 4 e 5: “Cuca” e “Reco”

Estes dois casos apareceram em simultâneo, pois eram da mesma casa e desenvolveram sintomatologia em conjunto sugerindo que possam ter a mesma causa em comum.

### “Cuca”

Canídeo de raça indeterminada, fêmea, 2 anos, inteira, peso 21kg, vivia em quintal e era usada na caça, estava vacinada e desparasitada.

**Estimulo latrogénico:** prostração, vômito, diarreia, taquipneia e dispneia.

**História Progressa:** O vômito e diarreia tinham começado três dias antes, quando foi à caça, na altura da apresentação clínica já não vomitava. Estava grávida mas fez proligestona noutro veterinário quatro dias antes.

**Exame Físico:** apresentava corrimento vulvar achocolatado, taquipneia e dispneia.

#### Análises Clínicas:

- Hemograma:** ligeira anemia normocítica normocrômica (hematócrito de 35,4%) e trombocitopenia.
- Leucograma:** leucopénia generalizada.
- Bioquímicas:** ureia, creatinina, ALT, FAS, proteínas totais, albuminas, globulinas e glucose normais.

**Ecografia Abdominal:** presença de líquido livre no útero e um feto morto.

**Raio-x Torácico:** ligeiro padrão intersticial e brônquico, silhueta cardíaca e grandes vasos normais (figura 21).

Figura 21: Raio-x torácico, “Cuca” no 1º dia.



A “Cuca” abortou em consequência do abortivo administrado dias antes.

A dispneia podia dever-se a uma possível acidose metabólica devido ao aborto, mas isto não passava de uma suposição, pois o ionograma não foi feito e efectivamente ela apresentava alterações pulmonares na radiografia.

#### Tratamento:

- amoxicilina + ácido clavulânico (25mg/kg TID, SC; Synulox®);
- ceftriaxona (25mg/kg BID, IV; Mesporin®);
- fluidoterapia.
- metronidazol (10mg/kg BID, IV; Metronidazol®).

**2º dia:** Abortou, continuava taquipneica. Administrou-se oxitocina (2-10 IU), para tentar eliminar todos os restos de placenta e líquido que permaneciam dentro do útero.

**4º dia:** Apareceu o companheiro “Reco” também com sintomas de vômito e diarreia desde que tinham ido à caça, agora estava dispneico. Esta coincidência de sintomas, fez-nos pensar que possivelmente a dispneia e as alterações radiográficas pulmonares da “Cuca” não estavam relacionados com o aborto, mas podiam ter sido devidas a algo a que os dois estiveram expostos durante a caça.

Desta forma a etiologia do quadro clínico pode ter sido devido à ingestão de um tóxico (Paraquat), ou à exposição a um agente infecto-contagioso.

Como agentes infecto-contagiosos, podemos ter o micoplasma que causa pneumonias mas não causa sintomas gástricos, ou pneumonias bacterianas que não são comuns serem contagiosas.

Por terem tido vômitos, os animais podiam ter pneumonias aspirativas, contudo, os sintomas clínicos e a radiografia não nos apontavam para tal lesão.

**6º dia:** A Cuca estava melhor da dispneia. Parou os fluidos, alterou-se a antibioterapia e adicionou-se um antioxidante e um supressor da lactação.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg BID, PO; Synulox®);
- antioxidante (BID, PO; Cell Advance®);
- metergolina (0,2mg/kg, BID, PO; Contralact®);
- metronidazol (10mg/kg BID, PO; Flagyl®).

**Raio-x Torácico:** Padrão intersticial e brônquico igual.

**Figura 22:** Raio-x torácico, “Cuca” no 8º dia.



**8º dia:** Efectuou-se outra radiografia torácico que continuava igual ao anterior (figura 23).

Teve alta. O tratamento manteve-se igual durante vinte dias, com excepção da metergolina que terminou quando a galactorreia parou.

Foi reavaliada ao fim dos vinte dias.

**24º dia:** Estava activa, sem sinais de dispneia.

Raio-x torácico: continuava com padrão brônquico marcado (figura 22).

Tratamento: Amoxicilina + Ácido Clavulânico (12,5mg/kg BID, PO; Synulox®) durante mais quinze dias.

**“Reco”**

Canídeo Braco Alemão, macho, 2 anos, inteiro, peso 20kg, vivia em quintal e era usado na caça, estava vacinado e desparasitado.

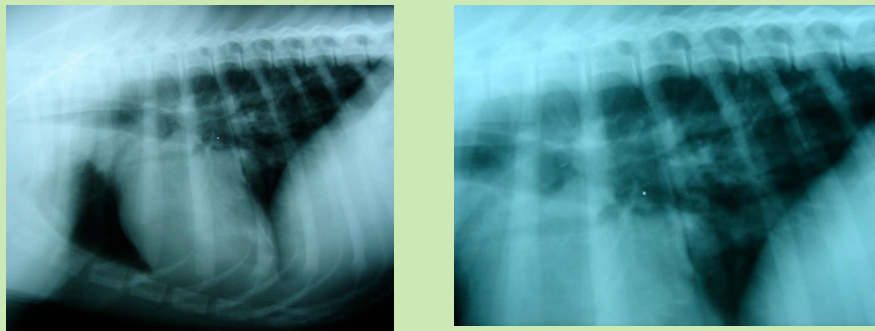
**Estimulo Iatrogénico:** prostração, vômito, diarreia, taquipneia e dispneia.

**História Progressa:** O vômito e diarreia tinham começado sete dias antes, quando foi à caça, na altura da apresentação clínica já não vomitava.

**Exame Físico:** dispneia, taquipneia e cianótico.

**Raio-x Torácico:** padrão intersticial e brônquico marcado, silhueta cardíaca e grandes vasos normais (figura 23).

Figura 23: Raio-x torácico, “Reco” no 1º dia.



Iniciou-se o tratamento direccionado a um envenenamento por Paraquat e uma pneumonia.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (25mg/kg TID, SC; Synulox®);
- antioxidante (BID, PO; Cell Advance®);
- ceftriaxona (25mg/kg BID, IV; Mespurin®);
- fluidoterapia;
- metronidazol (10mg/kg BID, IV; Metronidazol®);
- prednisolona (1mg/kg, BID, IV; Solu-Dacortina®);
- protector hepático, regulador da amoniémia e estimulante da função digestiva (BID, IV; Ornipur®);
- ranitidina (2,5mg/kg BID, IM; Pep-Rani®).

**4º dia:** Apresentava melhorias e comia bem. Continuou com tratamento igual sem ceftriaxona.

**7º dia:** Raio-x torácico: continuava sem alteração.

Teve alta. A corticoterapia, o anti-ácido e a antibioterapia passaram a oral. O tratamento manteve-se por vinte dias tendo-se procedido posteriormente a nova reavaliação.

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg BID, PO; Synulox®);
- antioxidante (BID, PO; Cell Advance®);
- metilprednisolona (0,3mg/kg SID, PO; Moderin4®);
- misoprostol (5µg/kg SID, PO; Cytotec®).

**Tratamento:**

- amoxicilina + ácido clavulânico (12,5mg/kg BID, PO; Synulox®);
- metilprednisolona (0,3mg/kg SID, PO; Moderin4®);
- misoprostol (5µg/kg SID, PO; Cytotec®).

**20º dia:** Estava activo, sem sinais de dispneia.

Raio-x torácico: padrão brônquico igual.

Tratamento: continuou igual, com excepção do antioxidante que não tomou mais. Deveria ter sido feito uma reavaliação dentro de quinze dias para diminuir a dose da corticoterapia.

**Cinco meses depois, ambos os animais estão bem.**

Devido à ausência de história de trauma, episódios de vômito, e mais tarde dispneia, livre acesso à rua, não terem um quadro hemorrágico, terem lesão pulmonar difusa ao raio-x, e principalmente a presença de ambos os cães terem começado com os mesmos sintomas após a caça, sugeriu uma exposição conjunta à causa da doença. Os possíveis diagnósticos por ordem de probabilidade eram:

- **Ingestão de Paraquat** (quadro sub-agudo, com pneumonia secundária)

- **Pneumonia por Micoplasma**

- **Pneumonia Bacteriana**

## CAPITULO IV: Conclusão

O herbicida Paraquat, é aparentemente inócuo para a saúde animal e humana quando usado sob a forma aconselhada, no entanto, vários casos de envenenamento por Paraquat têm sido relatados. Em 2007 este foi retirado da lista de princípios activos autorizados para venda na União Europeia (anexo I da Directiva 91/414/CEE).

Nesta dissertação foram apresentados doze cães e um gato num total de treze casos clínicos de possíveis envenenamentos por Paraquat. Destes, três foram acidentais embora um seja duvidoso. Os outros dez casos, por não se saber a origem do envenenamento, podem ter sido quer acidentais quer intencionais. Estes resultados coincidiram com o que foi mencionado na revisão bibliográfica, onde as causas desconhecidas ou intencionais foram as mais comuns em casos de envenenamento e as causas acidentais foram as menos comuns.

A elevada toxicidade do Paraquat deve-se à lesão pulmonar que este induz. Este lesiona os pneumócitos tipo I e II, leva ao aparecimento de edema intra-alveolar e de uma resposta inflamatória exuberante, acabando por evoluir para uma fibrose pulmonar.

Os sintomas referidos na literatura são diversos, estes indicam uma lesão inicial gastrointestinal (ex: vómitos, diarreia, mucosas orais eritematosas e ulceradas), surgindo por vezes uma insuficiência renal aguda e uma ligeira toxicidade hepática. O quadro sintomatológico termina com o envolvimento pulmonar (ex. dispneia aguda, taquipneia e cianose) (Gfeller & Messonier, 1998; Beasley, 1999; King, 2004; Plumlee, 2004 ). Nos onze casos de envenenamento recolhidos que apresentaram sintomatologia, todos os sintomas apresentados estavam descritos na literatura, os mais comuns foram prostração, vômito, anorexia e dispneia. Todos os animais aos quais foi realizado uma radiografia torácica apresentaram um padrão pulmonar interstício-alveolar difuso.

A necrópsia e a histopatologia não foram realizadas, no entanto, na laparotomia exploratória do gato observou-se que este tinha os rins isquémicos, igualmente na literatura apareceu um gato que à necrópsia apresentava a mesma lesão (Johnson & Huxtable, 1976).

Não houve nenhuma apresentação de sintomas neurológicos e todos apresentaram no início um quadro gastrointestinal que evoluiu para um quadro respiratório. A presença de úlceras orais, tal como referido na literatura (Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Bischoff et al., 1998; Cope et al., 2004; Shuler et al., 2004), não foi uma constante, tendo apenas um animal apresentado disfagia por dor e mucosas hiperémicas, mas nenhum apresentou úlceras orais. A gravidade dos envenenamentos apresentados foi agudo ou sub-agudo.

Devido ao facto de não ter sido isolado laboratorialmente o paraquat em nenhum dos animais mencionados, o diagnóstico de um possível envenenamento por paraquat baseou-se na exclusão dos vários diagnósticos diferenciais, o que está bem patente no percurso clínico dos casos apresentados neste trabalho. O mesmo se verificou nos relatos dos casos

referidos na bibliografia (Johnson & Huxtable, 1976; Darke et al., 1977; Cruickshank, 1982; Cope et al., 2004).

Numa fase inicial, este envenenamento pode ser confundido, por exemplo, com uma gastrite ou pancreatite. Numa fase mais tardia, quando se desencadeia um quadro respiratório agudo e insuficiência renal, causas infecciosas como esgana, pneumonia e rickettsia, ou não infecciosas, como cardiológicas, têm de ser excluídas. No entanto, devido à falta de confirmação laboratorial, os diagnósticos não passam de uma suspeita de envenenamento, nunca sendo um diagnóstico definitivo.

O animal pode morrer durante a fase aguda do envenenamento por insuficiência orgânica geral, mas caso sobreviva a esta fase, este pode vir a morrer por insuficiência respiratória,

Quando há suspeita que o animal tenha sido envenenado por paraquat, a prevenção da sua absorção é o único tratamento capaz de evitar a morte, tendo esta de ser feita num espaço de poucas horas após a ingestão. No entanto, na prática clínica tornou-se difícil a execução atempada deste procedimento, visto a maioria dos pacientes ter aparecido dias após a ingestão quando o quadro respiratório já se estava a desenvolver.

Dos treze animais envenenados expostos nesta dissertação apenas em dois o dono viu o animal a ingerir acidentalmente o paraquat, a estes procedeu-se de imediato a uma lavagem gástrica, não tendo ficado nenhum animal com sequelas. Nos outros onze animais não foi realizado qualquer manobra de prevenção da absorção. Caso esta prevenção não seja realizada, o suporte terapêutico passa pelo uso, entre outros, de fluidoterapia, analgésicos, antieméticos, diálise peritoneal (caso ocorra insuficiência renal), antioxidantes, quelantes de ferro e imunossuppressores (Darke, 1992; Gfeller & Messonier, 1998; Beasley, 1999; Pinheiro, 2002; King, 2004; Plumlee, 2004).

Os protocolos terapêuticos usados em medicina humana foram alvo de críticas metodológicas, pelo que conclusões seguras são difíceis de tirar, havendo necessidade de mais estudos clínicos prospectivos. O tratamento acaba por passar pelo uso do máximo de meios disponíveis, uma vez que, embora nenhum se tenha provado eficaz, também nenhum mostrou piorar o estado clínico do animal.

Dos sete animais com suspeita de envenenamento que foram abordados no hospital onde o estágio curricular ocorreu, três faleceram e os outros quatro tiveram alta encontrando-se clinicamente bem até ao momento da escrita desta dissertação. O seu tratamento consistiu no suporte renal nos animais com IRA, com fluidoterapia, furosemida, benazepril e um protector hepático, colerético, regulador da azotémia e amoniémia.

A terapia imunossupressora foi administrada em dois dos casos, onde se administrou prednisolona IV durante o internamento tendo passado posteriormente para metilprednisolona oral. Ambos os animais sobreviveram. Esta evolução positiva parece sugerir que a corticoterapia pode ser um dos pontos chave no momento das alterações respiratórias do envenenamento com Paraquat.

Tal como descrito na literatura em casos humanos, não há nenhuma evidência clínica que prove com segurança a eficácia de qualquer um destes tratamentos, tal que nos casos

apresentados, embora o tratamento paliativo tenha sido empregue em todos os sete animais, apenas quatro sobreviveram. Este tratamento pode ter ajudado no prognóstico dos animais, no entanto, o facto destes quatro animais terem sobrevivido pode ter a ver com uma possível baixa dose ingerida.

No total dos casos apresentados a mortalidade foi elevada, tendo falecido ou sido objecto de eutanásia seis dos onze animais que apresentaram sintomas clínicos.

A concentração de PQ plasmática parece ser o factor mais fiável para marcar a exposição e prognóstico. No entanto, o teste de ditionato na urina, apesar de insuficiente para definir um prognóstico, pode-nos confirmar se a exposição ocorreu. Igualmente, por ser uma análise semi-quantitativa, pode-nos indicar a gravidade do envenenamento através da tonalidade do azul e do período de tempo em que este se encontra positivo (Caldas, 2000; IPCS & INCHEM, 2000; Syngenta et al., 2003; Shuler et al., 2004; Almeida et al., 2007).

Em conclusão, quando ingerido o paraquat induz lesões que podem ser letais, o que associado à inexistência de um antídoto e a um tratamento aparentemente ineficaz, a melhor atitude a tomar, para bem dos nossos animais, é prevenir a ingestão desta substância tomando para isso algumas precauções. A educação do dono é por isso essencial devendo restringir ao animal todo o acesso a produtos químicos e passeá-lo sempre à trela não o deixando ingerir coisas estranhas. Quando sujeitos a exposição dérmica de Paraquat, evitar que se lambam já que os pêlos podem estar contaminados (uso de um colar isabelino). Caso vomite, este vómito deve ser imediatamente limpo por forma a impedir a sua ingestão por outro animal.



## BIBLIOGRAFIA

- Addo, E. & Poo-King, T. (1986). Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet*, 1(8490), 1117-1120.
- Agarwal, R., Srinivas, R., Aggarwal, A. N., & Gupta, D. (2006). Experience with paraquat poisoning in a respiratory intensive care unit in North India. *Singapore Medical Journal*, 47(12), 1033-1037.
- Almeida, A., Schmitt, S., Bairos, B., Emanuelli, E. & Garcia, G. (2007). Os riscos e danos nas intoxicações por paraquat em animais domésticos *Ciência Rural, Santa Maria*, 37(5), 1506-1512.
- Almog, C. H. & Tal, E. (1967). Death from paraquat after subcutaneous injection. *British Medical Journal*, 3, 721.
- Álvares, Á. (2003). O Envenenamento Ilegal e a Agonia da Fauna Selvagem Portuguesa. *Tribuna da Natureza*, 14.
- Anderson, M. E. & Luo, J. L. (1998). Glutathione therapy: from prodrugs to genes. *Seminars in Liver Disease*, 18(4), 415-424.
- Anguelov, A. & Chichovska, C. (2004). Effect of paraquat intoxication and ambroxol treatment on hydrogen peroxide production and lipid peroxidation in selected organs of rat *Veterinarski Arhiv*, 74(2), 141-155.
- Aroch, I., Perl, S. & Markovics, A. (2001). Disseminated eosinophilic disease resembling idiopathic hypereosinophilic syndrome in a dog. *The Veterinary Record*, 149, 386-389.
- Aular, A., Fernandez, F., Landaeta, L., Sutil, S., Munoz, M. & Oviedo, O. (2005). Efecto de la asociación de vitamina C - trimetazidina en la sobrevida de ratas intoxicadas por paraquat *Revista de Toxicología*, 22(1), 30-37.
- Autor, A. (1974). Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life sciences*, 14(7), 1309-1319.
- Bagetta, G., Corasaniti, M. T., Iannone, M., Nistico, G. & Stephenson, J. D. (1992). Production of limbic motor seizures and brain damage by systemic and intracerebral injection of paraquat in rats. *Pharmacology & toxicology*, 71, 443-448.
- Bairaktari, E., Katopodis, K., Siamopoulos, K. C. & Tsolas, O. (1998). Paraquat-induced renal injury studied by <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance spectroscopy of urine. *Clinical Chemistry*, 44(6), 1256-1261.
- Balasubramanian, K. A., Nalini, S., Cheeseman, K. H. & Slater, T. F. (1989). Nonesterified fatty acids inhibit iron-dependent lipid peroxidation. *Biochimica Biophysica Acta*, 1003(3), 232-237.
- Barbeau, A., Dallaire, L., Buu, N. T., Poirier, J. & Rucinska, E. (1985). Comparative behavioral, biochemical and pigmentary effects of MPTP, MPPp and paraquat in rana pipiens. *Life sciences*, 37(16), 1529-1538.
- Barton, M. & Gaskell, C. J. (1982). Poisoning after illegal use of Paraquat bait. *The Veterinary Record*, 110, 565.
- Bateman, D. N. (1987). Pharmacological treatments of paraquat poisoning. *Human toxicology*, 6(1), 57-62.
- Beasley, V. (1999). *Veterinary Toxicology*. Ithaca: International Veterinary Information Services.

- Bennett, P. N., Davies, D. S. & Hawkesworth, G. M. (1976). In vivo absorption studies with paraquat and diquat in the dog [proceedings]. *British Journal of Pharmacology*, 58(2), 284P.
- Berne Declaration (2002). Malaysia bans Syngenta Pesticide Paraquat. Acedido em Março 10, 2009, disponível em: <http://www.evb.ch/en/p25001638.html>
- Bischoff, K., Brizzee-Buxton, B., Gatto, N., Edwards, W. C., Stair, E. L. & Logan, C. (1998). Malicious Paraquat Poisoning in Oklahoma Dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, 40(3), 151-153.
- Blake, D. K., Gallagher, R. T. & Woollen, B. H. (2002). Improved methods for the analysis of paraquat in biological fluids. *Chromatographia*, 55, 183-185.
- Block, E. R. (1979). Potentiation of acute paraquat toxicity by vitamin E deficiency. *Lung*, 156(3), 195-203.
- Boelsterli, U. A. (2003). *Mechanistic Toxicology - the molecular basis of how chemicals disrupt biological targets*. London: Taylor & Francis.
- Botella de Maglia, J. & Belenguer, J. E. (2000). Intoxicación por paraquat. Estudio de 29 casos y evaluación del tratamiento con la "pauta caribeña". *Medicina Clinica*, 115(14), 530-533.
- Bowles, M. R., Eyles, D. W., Hampson, E. C. & Pond, S. M. (1992). Quantitation of paraquat in biological samples by radioimmunoassay using a monoclonal antibody. *Fundamental and applied toxicology: official journal of the Society of Toxicology*, 19(3), 375-379.
- Brandão, R. (2004). O Programa Antídoto - Portugal. *e-Ciência Magazine*, 1-7.
- Brandão, R. (2005). O Programa Antídoto Portugal: Uma plataforma contra o uso de venenos. Acedido em Fevereiro 11, 2009, disponível em: <http://www.antidoto-portugal.org>.
- Brigelius, R., Lenzen, R. & Sies, H. (1982). Increase in hepatic mixed disulphide and glutathione disulfide levels elicited by paraquat. *Biochemical Pharmacology*, 31(8), 1637-1641.
- Brooks, A. I., Chadwick, C. A., Gelbard, H. A., Cory-Slechta, D. A. & Federoff, H. J. (1999). Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Research* 823(1-2), 1-10.
- Brown, L. A., Bai, C. & Jones, D. P. (1992). Glutathione protection in alveolar type II cells from fetal and neonatal rabbits. *American Journal of Physiology*, 262(3), L305-L312.
- Brown, L. A., Heitkamp, M. & Song, C. S. (1981). Niacin reduces paraquat toxicity in rats. *Science*, 212(4502), 1510-1512.
- Brunetto, M., Morales, A., Galignani, M., Burguera, J. & Burguera, M. (2003). Determination of paraquat in human blood plasma using reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography with direct sample injection. *Talanta*, 59(5), 913-921.
- Bus, J. S., Aust, S. D. & Gibson, J. E. (1976). Paraquat toxicity: proposed mechanism of action involving lipid peroxidation. *Environmental Health Perspectives*, 16, 139-146.
- Bus, J. S. & Gibson, J. E. (1984). Paraquat: model for oxidant-initiated toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 55, 37-46.
- Bus, J. S., Preache, M. M., Cagen, S. Z., Posner, H. S., Eliason, B. C., Sharp, C. W., et al. (1975). Fetal toxicity and distribution of paraquat and diquat in mice and rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 33(3), 450-460.

- Butler, C. & Kleinerman, J. (1971). Paraquat in the rabbit. *British Journal Industrial Medicine*, 28, 67-71.
- Cagen, S. Z. & Gibson, J. E. (1977). Liver damage following paraquat in selenium-deficient and diethyl maleate-pretreated mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 40(2), 193-200.
- Cagnoli, C. M., Atabay, C., Kharlamova, E. & Manev, H. (1995). Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis. *Journal of pineal research*, 18(4), 222-226.
- Caldas, L. (2000) *Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos bipiridílicos e piretroides*. (pp. 27-34). Niteroi: Centro de controle de intoxicações de Niteroi.
- Campbell, A. & Chapman, M. (2000). *Handbook of poisoning in Dogs and Cats*. London: Blackwell Science.
- Carr, A. & Frei, B. (1999). Does Vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *The FASEB Journal*, 13, 1007-1024.
- Castro, R., Prata, C., Oliveira, L., Carvalho, M., Santos, J., Carvalho, F., et al. (2005). Intoxicação por Paraquato e terapêutica com hemocarboperfusão. *Acta médica portuguesa*, 18, 423-432.
- Chen, N., Bowles, M. & Pond, S. M. (1994). Prevention of paraquat toxicity in suspension of alveolar type II cells by paraquat-specific antibodies. *Human & experimental toxicology*, 13(8), 551-557.
- Cho, J., Yang, D., Kim, L., Ryu, J., Lee, H., Lim, C., et al. (2005). Inhaled nitric oxide improves the survival of the paraquat-injured rats. *Vascular Pharmacology*, 42, 171-178.
- Chollet, A., Muszynsky, J., Bismuth, C., Pham, J., El Khouly, M. & Surugue, R. (1983). Hypo-oxygenation in paraquat poisoning. Apropos of 6 cases. *Toxicological European Research*, 5(2), 71-75.
- Chow, C. K. & Tappel, A. L. (1972). An enzymatic protective mechanism against lipid peroxidation damage to lungs of ozone exposed rats. *Lipids*, 7(8), 518-524.
- Clark, D. G., McElligott, T. F. & Hurst, E. W. (1966). The toxicity of paraquat. *British Journal of Industrial Medicine*, 23(2), 126-132.
- Clejan, L. A. & Cederbaum, A. I. (1993). Stimulation by paraquat of microsomal and cytochrome P-450-dependent oxidation of glycerol to formaldehyde. *Biochemical Journal*, 295, 781-786.
- Combs, G. F. & Peterson, F. J. (1983). Protection against acute paraquat toxicity by dietary selenium in the chick. *The Journal of nutrition*, 113(3), 538-545.
- Comissão Europeia (2003). *Review report for the active substance paraquat*.
- Comunicado de Imprensa nº 45/07, de 11 de Julho. Tribunal de Primeira Instância das Comunidades Europeias. Luxembourg.
- Cope, R. B., Bildfell, R. J., Valentine, B. A., White, K. S., Cooper, B. J. & Oncken, A. (2004). Fatal Paraquat Poisoning in Seven Portland, Oregon, Dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, 46(5), 258-264.
- Corasaniti, M. T. & Nistico, G. (1993). Determination of paraquat in rat brain by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 643(1-2), 419-425.

- Corasaniti, M. T., Strongoli, M. C., Rotiroli, D., Bagetta, G. & Nisticò, G. (1998). Paraquat: a useful tool for the in vivo study of mechanisms of neuronal cell death. *Pharmacology & toxicology*, 83(1), 1-7.
- Costantini, P., Petronilli, V., Colonna, R. & Bernardi, P. (1995). On the effects of paraquat on isolated mitochondria. Evidence that paraquat causes opening of the cyclosporin A-sensitive permeability transition pore synergistically with nitric oxide. *Toxicology*, 99(1-2), 77-88.
- Couto, R. J. (1989). *Toxicologia Veterinária* (2nd ed.). Barcelona: Salvat Editores.
- Couto, R. W. (2003). *Small Animal Internal Medicine* (3rd ed.). Missouri: Mosby.
- Cruickshank, A. K. (1982). Metaldehyde and paraquat poisoning. *The Veterinary Record*, 111, 149-150.
- Daniel, J. W. & Gage, J. C. (1966). Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 23(2), 133-136.
- Darke, P. (1992). Poison Paraquat. *In Practice*, 14(2), 66.
- Darke, P. G., Gibbs, C., Kelly, D. F., Morgan, D. G., Pearson, H. & Weaver, B. M. (1977). Acute Respiratory distress in the dog associated with paraquat poisoning. *The Veterinary Record*, 100, 275-277.
- Davies, D. S. (1987). Paraquat poisoning: the rationale for current treatment regimes. *Human toxicology*, 6(1), 37-40.
- Day, B. J. & Crapo, J. D. (1996). A metalloporphyrin superoxide dismutase mimetic protects against paraquat-induced lung injury in vivo. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 140, 94-100.
- Day, B. J., Patel, M., Calavetta, L., Chang, L. Y. & Stamler, J. S. (1999). A mechanism of paraquat toxicity involving nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(22), 12760-12765.
- Decreto-Lei nº 202/2004, de 18 de Agosto. Diário da República nº 194/2004 - I Série. Ministério da Agricultura do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Lisboa.
- Decreto-Lei nº 316/89, de 22 de Setembro. Diário da República nº 219/89 - I Série. Ministério do Planeamento e da Administração do Território. Lisboa.
- Deneke, S. M. (2000). Thiol-based antioxidants. *Current topics in cellular regulation*, 36, 151-180.
- Dey, M. S., Breeze, R. G., Hayton, W. L., Karara, A. H. & Krieger, R. I. (1990). Paraquat pharmacokinetics using a subcutaneous toxic low dose in the rat. *Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology*, 14(1), 208-216.
- Dinis-Oliveira, R. J., Pontes, H., Bastos, M., Remiao, F., Duarte, J. & Carvalho, F. (2009). An effective antidote for paraquat poisonings: The treatment with lysine acetylsalicylate. *Toxicology*, 255(3), 187-193.
- Directiva 91/414/CEE do Conselho, de 15 de Julho. Jornal Oficial da União Europeia nº L 230. Conselho das Comunidades Europeias. Bruxelas.
- Directiva 92/43/CEE do Conselho, de 21 de Maio. Jornal Oficial das Comunidades Europeias nº L 206. Conselho das Comunidades Europeias. Bruxelas.
- Directiva 2003/112/CE da Comissão, de 1 de Dezembro. Jornal Oficial da União Europeia nº L 321/32. Conselho das Comunidades Europeias. Bruxelas.

- Directiva 2006/61/CE da Comissão, de 7 de Julho. Jornal Oficial da União Europeia nº L 206/12. Concelho das Comunidades Europeias. Bruxelas.
- Drault, J. N., Baelen, E., Mehdaoui, H., Delord, J. M. & Flament, F. (1999). Intoxication grave par le paraquat. évolution favorable après traitement par acétylcystéine et hémodialyse précoce. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 18, 534-537.
- Eddleston, M., Wilks, M. F. & Buckley, N. A. (2003). Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *Quarterly Journal of Medicine*, 96(11), 809-824.
- Egenvall, A., Hanson, K., Sateri, H., Lord, P. F. & Jonsson, L. (2003). Pulmonary oedema in Swedish hunting dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 209-217.
- Egenvall, A., Swenson, L. & Andersson, K. (2004). Inheritance and determinants of pulmonary oedema in Swedish hunting dogs. *The Veterinary Record*, 155, 144-148.
- Eisenman, A., Armali, Z., Raikhlin-Eisenkraft, B., Bentur, L., Bentur, Y., Guralnik, L., et al. (1998). Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 36(6), 575-584.
- ENVL-Convention ONCFS (2007). Rapport Annuel D'Activite 2007. Lyon. Acedido em Março 13, 2009, disponível em: <http://www.vet-lyon.fr>.
- EPA (1997). Paraquat Dichloride. Acedido em Fev 20, 2009, disponível em: <http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/factsheets/0262fact.pdf>
- Erickson, T., Brown, K. M., Wigder, H. & Gillespie, M. (1997). A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*, 15(5), 649-652.
- Evans, P. & Halliwell, B. (2001). Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *British Journal of Nutrition*, 85(2), S67-S74.
- Fairshter, R. D. (1978). Paraquat Poisoning: An Update. *Western Journal of Medicine*, 128(1), 56-58.
- Feline Advisory Bureau (2007). Fatal attraction - common poisons exposed. Acedido em Fev 20, 2009, disponível em: [http://www.fabcats.org/owners/poisons/common\\_poisons.html](http://www.fabcats.org/owners/poisons/common_poisons.html).
- Frank, L., Neriishi, K., Sio, R. & Pascual, D. (1982). Protection from paraquat-induced lung damage and lethality in adult rats pretreated with clofibrate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 66(2), 269-277.
- Frazen, D., Baer, F., Heitz, W., Mecking, H., Eidt, S., Kaferstein, H., et al. (1991). Failure of radiotherapy to resolve fatal lung damage due to paraquat poisoning. *Chest*, 100(4), 1164-1165.
- Fredriksson, A., Fredriksson, M. & Erriksson, P. (1993). Neonatal exposure to paraquat or MPTP induces permanent changes in striatum dopamine and behavior in adult mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 122, 258-264.
- Freeman, B. A., Turrens, J. F., Mirza, Z., Crapo, J. D. & Young, S. L. (1985). Modulation of oxidant lung injury by using liposome-entrapped superoxide dismutase and catalase. *Federation proceedings*, 44(10), 2591-2595.
- Fringes, B., Gorgas, K. & Reith, A. (1988). Modification of surfactant metabolizing cells in rat lung by clofibrate, a hypolipidemic peroxisome proliferating agent. *Virchows Arch, B, Cell Pathology*, 54, 232-240.

- Fritz, K. L., Nelson, T. L., Ruiz-Velasco, V. & Mercurio, S. D. (1994). Acute intramuscular injection of oils or the oleic acid component protects mice against paraquat lethality. *The Journal of Nutrition*, 124(3), 425-429.
- Gabinete Coordenador de Segurança (2008). Relatório Anual de Segurança Interna: ano 2007, p.172. Acedido em Fev 20, 2009, disponível em: [http://www.mai.gov.pt/data/documentos/%7B76D3C32A-9691-4456-AF6B-3F6B4EEA4392%7D\\_RASI2007\\_Versao-Parlamento.pdf](http://www.mai.gov.pt/data/documentos/%7B76D3C32A-9691-4456-AF6B-3F6B4EEA4392%7D_RASI2007_Versao-Parlamento.pdf).
- Gage, J. C. (1968). The action of paraquat and diquat on the respiration of liver cell fractions. *Biochemical Journal*, 109(5), 757-761.
- García, J., Reiter, R. J., Ortiz, G. G., Oh, C. S., Tang, L., Yu, B. P., et al. (1997). Melatonin enhances tamoxifen's ability to prevent the reduction in microsomal membrane fluidity induced by lipid peroxidation. *The Journal of membrane biology*, 162, 59-65.
- Gaudreault, P., Friedman, P. A. & Lovejoy, F. H. (1985). Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. *Annals of Emergency Medicine*, 14(2), 123-125.
- Gfeller, R. & Messonnier, S. (1998). *Handbook of Small Animal Toxicology and Poisonings*. USA: Mosby.
- Ghazi-Khansari, M., Nasiri, G. & Honarjoo, M. (2005). Decreasing the oxidant stress from paraquat in isolated perfused rat lung using captopril and niacin. *Archives of Toxicology*, 79, 341-345.
- Giri, S. N., Curry, D. L., Stabenfeldt, G., Spangler, W. L., Chandler, D. B. & Schiedt, M. J. (1983). Effects of paraquat on plasma glucose, cortisol, catecholamines, and insulin in the beagle. *Environmental research*, 30(1), 80-88.
- Gray, J., Heck, D., Mishin, V., Smith, P., Hong, J., Thiruchelvam, M., et al. (2007). Paraquat Increases Cyanide-insensitive Respiration in Murine Lung Epithelial Cells by Activating an NAD(P)H:Paraquat Oxidoreductase: identification of the enzyme as thioredoxin reductase. *Journal of Biological Chemistry*, 282(11), 7939-7949.
- Hagen, T. M., Brown, L. A. & Jones, D. P. (1986). Protection against paraquat-induced injury by exogenous GSH in pulmonary alveolar type II cells. *Biochemical Pharmacology*, 35(24), 4537-4542.
- Hampson, E. C., Effeney, D. J. & Pond, S. M. (1990). Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 254(2), 732-740.
- Hardaway, R. (2006). A Brief Overview of Acute Respiratory Distress Syndrome. *World Journal of Surgery*, 30(10), 1829-1834.
- Hawksworth, G. M., Bennett, P. N. & Davies, D. S. (1981). Kinetics of paraquat elimination in the dog. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 57(2), 139-145.
- Hernández, M. & Margalida, A. (2008). Pesticide abuse in Europe: effects on the Cinereous vulture (*Aegypius monachus*) population in Spain. *Ecotoxicology*, 17(4), 264-272.
- Higuchi, A., Yonemitsu, K., Koreeda, A. & Tsunenari, S. (2003). Inhibitory activity of epigallocatechin gallate (EGCg) in paraquat-induced microsomal lipid peroxidation--a mechanism of protective effects of EGCg against paraquat toxicity. *Toxicology*, 183(1-3), 143-149.
- Hirai, K. I., Witshi, H. & Côté, M. G. (1985). Mitochondrial injury of pulmonary alveolar epithelial cells in acute paraquat intoxication. *Experimental and molecular pathology*, 43(2), 242-252.

- Hoffer, E., Baum, Y., Tabak, A. & Taitelman, U. (1996). N-acetylcysteine increases the glutathione content and protects rat alveolar type II cells against paraquat-induced cytotoxicity. *Toxicology Letters*, 84, 7-12.
- Hong, S. Y., Gil, H. W., Yang, J. O., Lee, E. Y., Na, J. O., Seo, K. H., et al. (2005). Clinical Implications of the Ethane in Exhaled Breath in Patients With Acute Paraquat Intoxication. *Chest*, 128(3), 1506-1510.
- Hong, S. Y., Hwang, K. Y., Lee, E. Y., Eun, S. W., Cho, S. R., Han, C. S., et al. (2002). Effect of vitamin C on plasma total antioxidant status in patients with paraquat intoxication. *Toxicology Letters*, 126(1), 51-59.
- Hong, S. Y., Yang, J. O., Lee, E. Y. & Kim, S. H. (2003). Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicology and Industrial Health*, 19(1), 17-23.
- Horton, A. A. & Fairhurst, S. (1987). Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Critical reviews in toxicology*, 18(1), 27-79.
- Howe, D. J. T. & Wright, N. (1965). *The Toxicity of Paraquat and Diquat*. Paper presented at the The 18th New Zeland Weed and Pest Control Conference, Hamilton.
- Hu, S. (2003). *Paraquat toxicity*. University of Iowa, Iowa.
- Hudson, M., Patel, S. B., Ewen, S. W., Smith, C. C. & Friend, J. A. (1991). Paraquat induced pulmonary fibrosis in three survivors. *Thorax*, 46(3), 201-204.
- Hussain, M. Z. & Bhatnagar, R. S. (1979). Involvement of superoxide in the paraquat-induced enhancement of lung collagen synthesis in organ culture. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 89(1), 71-76.
- IPCS & INCHEM (2000). Paraquat. Acedido em Fev 22, 2009, disponível em: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm>
- Ito, M., Hori, Y., Fujisawa, M., Oda, A., Katsuyama, S., Hirose, Y., et al. (2005). Rapid analysis method for paraquat and diquat in the serum using ion-pair high-performance liquid chromatography. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 725-728.
- Izumi, K., Nagata, R., Motoya, T., Yamashita, J., Hirokane, T., Nagata, T., et al. (1989). Preventive effect of taurine against acute paraquat intoxication in beagles. *Japan Journal Pharmacology*, 50(2), 229-233.
- JMPR (2003). Pesticides residues in food. Acedido em Fev 22, 2009, disponível em: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr8.htm>
- Johnson, R. P. & Huxtable, C. R. (1976). Paraquat poisoning in a dog and cat. *The Veterinary Record*, 98, 189-191.
- Jones, A. L., Elton, R. & Flanagan, R. (1999). Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning. *Quarterly Journal of Medicine: monthly journal of the Association of Physicians*, 92(10), 573-578.
- Judgment of the Court of First Instance Case T-229/04, of 11 July. Official Journal of the European Union nº C199/32. Court of First Instance of the European Communities. Bruxelas.
- Jurima-Romet, M., Barber, R., Demeester, J. & Shek, P. N. (1990). Distribution studies of liposome-encapsulated glutathione administered to the lung. *International Journal of Pharmaceutics*, 63(3), 227-235.

- Kang, S. A., Jang, Y. J. & Park, C. Y. (1998). In vivo dual effects of vitamin C on paraquat-induced lung damage: dependence on release metals from the damaged tissues. *Free radical research*, 28(1), 93-107.
- Kawase, S., Kanno, S. & Skai, S. (1984). Determination of the herbicides paraquat and diquat in blood and urine by gas chromatography. *Journal of Chromatography A*, 283, 231-240.
- Kealy, J. K. & Maliister, H. (2005). *Diagnostic Radiology Ultrasonography of the Dog and Cat* (4th ed.). Missouri: Saunders.
- Kehrer, J. P., Haschek, W. M. & Witschi, H. (1979). The influence of hyperoxia on the acute toxicity of paraquat and diquat. *Drug and chemical toxicology*, 2(4), 397-408.
- King, L. G. (2004). *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. Missouri: Saunders.
- Klaassen, C. D., Amdur, M. O. & Doull, J. (1986). *The Basic Science of Poisons* (3rd ed.). New York: Macmillan Publishing Company.
- Kohen, R. & Chevion, M. (1985). Paraquat toxicity is enhanced by iron and reduced by deferrioxamine in laboratory mice. *Biochemical Pharmacology*, 34(10), 1841-1843.
- Koivunen, M., Gee, S., Park, E., Lee, K., Schenker, M. & Hammock, B. (2005). Application of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Analysis of Paraquat in Human-Exposure Samples. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 48(2), 184-190.
- Kolilekas, L., Ghizopoulou, E., Retsou, S., Kourelea, S. & Hadjistavrou, C. (2006). Severe paraquat poisoning. A long-term survivor. *Respiratory Medicine Extra*, 2(2), 67-70.
- Koppel, C., von Wissmann, C., Barckow, D., Rossaint, R., Falke, K., Stoltenburg-Didinger, G., et al. (1994). Inhaled nitric oxide in advanced paraquat intoxication. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 32(2), 205-214.
- Kornbrust, D. J. & Mavis, R. D. (1980). The effect of paraquat on microsomal lipid peroxidation in vitro and in vivo. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 53(2), 323-332.
- Krall, J., Bagley, A. C., Mullenbach, G. T., Hallewell, R. A. & Lynch, R. E. (1988). Superoxide mediates the toxicity of paraquat for cultured mammalian cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 263(4), 1910-1914.
- Kuo, T. L., Lin, D. L., Liu, R. H., Moriya, F. & Hashimoto, Y. (2001). Spectra interference between diquat and paraquat by second derivative spectrophotometry. *Forensic Science International*, 121(1-2), 134-139.
- Lamb, C. R., Tyler, M., Boswood, A., Skelly, B. J. & Cain, M. (2000). Assessment of the value of the vertebral heart scale in the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *The Veterinary Record*, 146, 687-690.
- Lee, E., Hwang, K., Yang, J. & Hong, S. (2002). Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicology and Industrial Health*, 18(4), 201-206.
- Lee, S. K., Ameno, K., In, S. W., Yang, J. Y., Kim, K. U., Koo, K. S., et al. (1999). Levels of paraquat in fatal intoxications. *International journal of legal medicine*, 112, 198-200.
- Licker, M., Schweizer, A., Hohn, L., Morel, D. & Spiliopoulos, A. (1998). Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning. *Thorax*, 53(620-621).
- Lin, J. L., Leu, M. L., Liu, Y. C. & Chen, G. H. (1999). A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-



- poisoned patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(2), 357-360.
- Lin, J. L., Lin-Tan, D. T., Chen, K. H. & Huang, W. H. (2008). Repeated pulse of Methylprednisolone and Cyclophosphamide with Continuous Dexamethasone Therapie for Patients with Severe Paraquat Poisoning. *Annals of Emergency Medicine*, 51(1), 113.
- Lin, J. L., Wei, M. C. & Liu, Y. C. (1996). Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax*, 51, 661-663.
- Lindquist, N. G., Larsson, B. S. & Lyden-Sokolowski, A. (1988). Auto- radiography of [<sup>14</sup>C]paraquat or [<sup>14</sup>C]diquat in frogs and mice: accumulation in neuromelanin. *Neuroscience letters*, 93(1), 1-6.
- Lorgue, G., Lechenet, J. & Rivière, A. (1996). *Clinical Veterinary Toxicology*. London: Blackwell Science.
- Lorgue, G. & Berny, P. (1996). *Clinical Veterinary Toxicology: The Work of the Centre National d'Informations Toxicologiques Veterinaires*. (Acedido em 20 FEv, 2009) URL: <http://www.provet.co.uk/lorgue/>.
- Machaalani, R., Lazzaro, V. & Duggin, G. G. (2001). The characterisation and uptake of paraquat in cultured baboon kidney proximal tubule cells (bPTC). *Human & experimental toxicology*, 20(2), 90-99.
- Manning-Bog, A. B., McCormack, A. L., Li, J., Uversky, V. N., Fink, A. L. & Di Monte, D. A. (2002). The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha synuclein in mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(3), 1641-1644.
- Martín-Rubí, M., Marruecos-Sant, L., Palomar-Martínez, P. & Martínez-Escobar, S. (2007). Tratamiento inmunosupresor en las intoxicaciones por paraquat. *Medicina Intensiva*, 31(6).
- Martínez-Haro, M., Mateo, R., Guitart, R., Soler-Rodríguez, F., Pérez-López, M., María-Mojica, P., et al. (2008). Relationship of the toxicity of pesticide formulations and their commercial restrictions with the frequency of animal poisonings. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 69(3), 396-402.
- Matthew, H., Smith, L. L., Barnes, J. M., Oreopoulos, D. G. & Eliahou, H. E. (1975). Removal of Paraquat from Blood by Haemoperfusion over Sorbent Materials. *British medical journal (Clinical research ed)*, 3(5978), 281-282.
- McCarthy, S., Somayajulu, M., Borowy-Borowski, H. & Pandey, S. (2004). Paraquat induces oxidative stress and neuronal cell death neuroprotection by water-soluble Coenzyme Q10. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 201, 21-31.
- McCormack, A. L., Thiruchelvam, M., Manning-Bog, A. B., Thiffault, C., Langston, W., Cory-Slechta, D., et al. (2002). Environmental risk factors and Parkinson's Disease: Selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiology of Disease*, 10, 119-127.
- Melchiorri, D., Ortiz, G. G., Reiter, R. J., Sewerynek, E., Daniels, W., Pablos, M., et al. (1998). Melatonin reduces paraquat-induced genotoxicity in mice. *Toxicology Letters*, 95, 103-108.
- Melchiorri, D., Reiter, R. J., Sewerynek, E., Hara, M., Chen, L. & Nisticò, G. (1996). Paraquat toxicity and oxidative damage. Reduction by melatonin. *Biochemical Pharmacology*, 51(8), 1095-1099.

- Merker, M., Pitt, B., Choi, A., Hassoun, P., Dawson, C. & Fisher, A. (2000). Lung redox homeostasis: emerging concepts. *American Journal Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279, 413-417.
- Miles, A. T., Hawksworth, G., Beattie, J. H. & Rodilla, V. (2000). Induction, regulation, degradation, and biological significance of mammalian metallothioneins. *Critical reviews biochemistry and molecular biology*, 35(1), 35-70.
- Molck, A. M. & Friis, C. (1997). The cytotoxic effect of paraquat to isolated renal proximal tubular segments from rabbits. *Toxicology*, 122(1-2), 123-132.
- Motas-Guzmán, M., María-Mojica, P., Romero, D., Martínez-López, E. & García-Fernández, A. (2003). Intentional poisoning of animals in southeastern Spain: a review of the veterinary toxicology service from Murcia, Spain. *Veterinary and human toxicology*, 45(1), 47-50.
- Muzykantov, V. R. (2001). Delivery of antioxidant enzyme proteins to the lung. *Antioxid Redox Signal*, 3(1), 39-62.
- Nagao, M. (1989). Production and toxicological application of anti-paraquat antibodies. *Nihon Hoigaku Zasshi*, 43(2), 134-147.
- Oliveira, P., Oliveira, J. & Colaço, A. (2002). Recolha e envio de amostras biológicas para o diagnóstico de intoxicações em carnívoros domésticos. *Revista Portuguesa de Ciencias Veterinárias*, 97(544), 161-119.
- Omaye, S. T., Reddy, K. A. & Cross, C. E. (1978). Enhanced lung toxicity of paraquat in selenium-deficient rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 43(2), 237-247.
- Pablos, M. I., Chuang, J., Reiter, R. J., Ortiz, G. G., Daniels, W., Sewerynek, E., et al. (1995). Time course of the melatonin-induced increase in glutathione peroxidase activity in chick tissues. *Biological Signals*, 4(6), 325-330.
- Paixão, P., Costa, P., Bugalho, T., Fidalgo, C. & Pereira, L. M. (2002). Simple method for determination of paraquat in plasma and serum of human patients by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 775(1), 109-113.
- Palmeira, C. M., Moreno, A. J. & Madeira, V. M. (1995a). Mitochondrial bioenergetics is affected by the herbicide paraquat. *Biochimica Biophysica Acta*, 1229(2), 187-192.
- Palmeira, C. M., Moreno, A. J. & Madeira, V. M. (1995b). Thiols metabolism is altered by the herbicides paraquat, dinoseb and 2,4-D: a study in isolated hepatocytes. *Toxicology Letters*, 81(2-3), 115-123.
- Paraquat (1996). *Pesticides News*, 32, 20-21.
- Parent, C., King, L. G., Van Winkle, T. J. & Walker, L. M. (1996). Respiratory function and treatment in dogs with acute respiratory distress syndrome: 19 cases (1985-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(9), 1428-1433.
- Patel, M. & Day, B. J. (1999). Metalloporphyrin class of therapeutic catalytic antioxidants. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20(9), 359-364.
- Pérez-Ruiz, T., Martínez-Lozano, C., Sanz, A. & Tomás, V. (1996). Simultaneous Determination of Diquat and Paraquat Residues in Various Matrices by Capillary Zone Electrophoresis with Diode Array Detection. *Chromatographia*, 43(9-10), 468-472.
- Perriens, J. H., Benimadho, S., Kiauw, I. L., Wisse, J. & Chee, H. (1992). High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Human & experimental toxicology*, 11(2), 129-134.

- Pesticide Safety Directorate (2007). Pesticide Poisoning of animals in 2007: Investigations of suspected incidents in the United Kingdom. UK. Acedido em Fev 20, 2009, disponível em: <http://www.pesticides.gov.uk>.
- Pesticide Safety Directorate (2008). WIS Cases for Quaterly Reports 2008. UK. Acedido em Fev 20, 2009, disponível em: <http://www.pesticides.gov.uk>.
- Peter, B., Wartena, M., Kampinga, H. H. & Konings, A. W. (1992). Role of lipid peroxidation and Dna damage in Paraquat toxicity and the interaction of paraquat with ionizing radiation. *Biochemical Pharmacology*, 43(4), 705-715.
- Pinheiro, I. (2002). Intoxicação por paraquat – revisão bibliográfica *Revista Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 9(4), 229-232.
- Plumlee, K. (2004). *Clinical Veterinary Toxicology*. USA: Mosby.
- Polizopoulou, Z. S., Koutinas, A. F., Saridomichelakis, M. N., Patsikas, M. N., Leontidis, L. S., Roubies, N. A., et al. (2000). Clinical and laboratory observations in 91 dogs infected with *Dirofilaria immitis* in northern Greece. *The Veterinary Record*, 146, 466-469.
- Pond, S. M., Rivory, L. P., Hampson, E. C. & Roberts, M. S. (1993). Kinetics of toxic doses of paraquat and the effects of hemoperfusion in the dog. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 31(2), 229-246.
- Programa Antídoto - Portugal (2005). Acedido em Fev 22, 2009, disponível em: <http://www.antidoto-portugal.org/>.
- Programa Antídoto Portugal (2008). Relatório de Actividades e Resultados 2003-2008. Gouveia.
- Proudfoot, A. T., Prescott, L. F. & Jarvie, D. R. (1987). Haemodialysis for paraquat poisoning. *Human toxicology*, 6(1), 69-74.
- Proudfoot, A. T., Stewart, M. S., Levitt, T. & Widdop, B. (1979). Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet*, 2(8138), 330-332.
- Ramazzotto, L. J. & Engstrom, R. (1975). Dietary vitamin E and the effects of inhaled nitrogen dioxide on rat lungs. *Environmental physiology & biochemistry*, 5(4), 226-234.
- Ranjbar, A., Pasalar, P., Sedighi, A. & Abdollahi, M. (2002). Induction of oxidative stress in paraquat formulating workers. *Toxicology Letters*, 131(3), 191-194.
- Regulamento (CEE) nº 3600/92 da Comissão, de 11 de Dezembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias nº L 366 . A Comissão das Comunidades Europeias. Bruxelas.
- Reigart, R. J. & Roberts, J. R. (1999a). General Principles in management of Acute Pesticide Poisoning. *Recognition and Management of Pesticides Poisonings* (5th ed.). USA: EPA.
- Reigart, R. J. & Roberts, J. R. (1999b). Paraquat and Diquat. *Recognition and Management of Pesticides Poisonings* (5th ed.). USA: EPA.
- Reiter, R. J. (1999). Oxidative damage to nuclear DNA: amelioration by melatonin. NEL review. *Neuro endocrinology letters*, 20(3-4), 145-150.
- Reiter, R. J., Melchiorri, D., Sewerynek, E., Poeggeler, B., Barlow-Walden, L. R., Chuang, J., et al. (1995). A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of pineal research*, 18(1), 1-11.

- Rhodes, M. L., Zavala, D. C. & Brown, D. (1976). Hypoxic protection in paraquat poisoning. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 35(5), 496-500.
- Rogers, P. A., Spillane, T. A., Fenlon, M. & Henaghan, T. (1973). Suspected Paraquat Poisoning in Pigs and Dogs. *The Veterinary Record*, 14, 44-45.
- Rose, M. S., Lock, E. A., Smith, L. L. & Wyatt, I. (1976). Paraquat accumulation: tissue and species specificity. *Biochemical Pharmacology*, 25(4), 419-423.
- Rose, M. S., Smith, L. L. & Wyatt, I. (1976). The relevance of pentose pathway stimulation in rat lung to the mechanism of cell damage following paraquat administration. *Biochemical Pharmacology*, 25(15), 1763-1767.
- Roshier, A. (2000). History of Pesticides. Acedido em Fev. 12, 2009, disponível em: <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2000/aroshier/history.html>.
- Ross, W. E., Block, E. R. & Chang, R. Y. (1979). Paraquat induced DNA damage in mammalian cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 91(4), 1302-1308.
- Rotz, A., Suter, M. M., Mettler, F. & Suter, P. F. (1986). Eosinophilic granulomatous pneumonia in a dog. *The Veterinary Record*, 118, 631-632.
- Russell, N. J., Irwin, P. J., Hopper, B. J., Olivry, T. & Nicholls, P. K. (2008). Acute necrotising pulmonary vasculitis and pulmonary hypertension in a juvenile dog. *Journal of Small Animal Practice*, 49(7), 349-355.
- Saibara, T., Toda, K., Wakatsuki, A., Ogawa, Y., Ono, M. & Onishi, S. (2003). Protective effect of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, a free radical scavenger, on acute toxicity of paraquat in mice. *Toxicology Letters*, 143(1), 51-54.
- Salmona, M., Donnini, M., Perin, L., Diomedea, L., Romano, M., Marini, M. G., et al. (1992). A novel pharmacological approach for paraquat poisoning in rat and A549 cell line using ambroxol, a lung surfactant synthesis inducer. *Food and chemical toxicology*, 30(9), 789-794.
- Sandy, M. S., Moldeus, P., Ross, D. & Smith, M. T. (1986). Role of redox cycling and lipid peroxidation in bipyridyl herbicide cytotoxicity. Studies with a compromise isolated hepatocyte model system. *Biochemical Pharmacology*, 35(18), 3095-3101.
- Satoh, M., Naganuma, A. & Imura, N. (1992). Effect of preinduction of metallothionein on paraquat toxicity in mice. *Archives of Toxicology*, 66(2), 145-148.
- Saunier, C., Horsky, P., Hartemann, D., Schrijen, F. & Gille, J. P. (1980). Pentose pathway in pulmonary fibrosis due to chronic paraquat poisoning. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 40(2), 69-75.
- Schenker, M., Stoecklin, M., Lee, K., Lupercio, R., Zeballos, R., Enright, P., et al. (2004). Pulmonary Function and Exercise-associated Changes with Chronic Low-Level Paraquat Exposure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170(7), 773-779.
- Schmitt, G. C., Paniz, C., Grotto, D., Valentin, J., Schott, K., Pomblum, V. J., et al. (2006). Aspectos gerais e diagnóstico clínicolaboratorial da intoxicação por paraquat. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 42(4), 235-243.
- Schwarz, T. & Johnson, V. (2008). *BSAVA Manual of Canine and Feline Thoracic Imaging*. England: British Small Animal Veterinary Association.
- Serra, A., Domingos, F. & Prata, M. M. (2003). Intoxicação por Paraquat. *Acta médica portuguesa*, 16(1), 25-32.

- Shahar, E., Keidar, I., Hertzeg, E. & Barzilay, Z. (1989). Effectiveness of vitamin E and colchicine in amelioration of paraquat lung injuries using an experimental model. *Israel journal of medical sciences*, 25(2), 92-94.
- Shirahama, M., Sakemi, T., Osato, S., Sanai, T., Rikitake, O. & Wada, S. (1987). Recovery after Radiotherapy from Severe Interstitial Pneumonia due to Paraquat Poisoning. *Japanese Journal of Medicine*, 26(3), 385-387.
- Shu, H., Talcott, R. E., Rice, S. A. & Wei, E. T. (1979). Lipid peroxidation and paraquat toxicity. *Biochemical Pharmacology*, 28(2), 327-331.
- Shuler, C. M., DeBess, D. E., Scott, M. & Stone, D. (2004). Retrospective case series of suspected intentional paraquat poisonings: diagnostic findings and risk factors for death. *Veterinary and human toxicology*, 46(6), 313-314.
- Siddiqui, M. K., Saxena, M. C., Bhargava, A. K., Seth, T. D., Murti, C. R., Kutty, D., et al. (1981). Agrochemicals in the maternal blood, milk, and cord blood: a source of toxicants for prenates and neonates. *Environmental research*, 24(1), 24-32.
- Sittipunt, C. (2005). Paraquat poisoning. *Respiratory care*, 50(3), 383-385.
- Smith, L. J., Anderson, J. & Shamsuddin, M. (1992). Glutathione localization and distribution after intratracheal instillation implications for treatment. *American Review of Respiratory Disease*, 145(1), 153-159.
- So, K. L., Buijzer, E., Gommers, D., Kaisers, U., Genderen, P. J. & Lachmann, B. (1998). Surfactante therapy restores gas exchange in lung injury due to paraquat intoxication in rats. *European Respiratory Journal*, 12, 284-288.
- Sone, T., Talbot, A., Harada, T., Ikuo, T., Kato, T. & Uematsu, H. (1989). The effects of 24% paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium dichloride) on hemodynamics, blood gases, plasma lactate and plasma catecholamines in dogs. *Veterinary and human toxicology*, 31(2), 149-153.
- Srikrishna, V., Riviere, J. E. & Monteiro-Riviere, N. A. (1992). Cutaneous toxicity and absorption of paraquat in porcine skin\*1. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 115(1), 89-97.
- Srinivasan, P. (2003). Paraquat a unique contributor to agriculture and sustainable development.
- Stephens, R., Buntman, D., Negi, D., Parkhurst, R. & Thomas, D. (1983). Tissue levels of vitamin E in the lung and the cellular response to injury resulting from oxidant gas exposure. *Chest*, 83(5), 37S-39S.
- Sumário do acórdão Processo nº T-229/04, de 11 de Julho. Tribunal de Primeira Instância das Comunidades Europeias. Luxembourg.
- Suntres, Z. E. (2002). Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology*, 180(1), 65-77.
- Suzuki, K., Takasu, N., Arita, S., Maenosono, A., Ishimatsu, S., Nishina, M., et al. (1989). A new method for predicting the outcome and survival period in paraquat poisoning. *Human toxicology*, 8(1), 33-38.
- Suzuki, K., Takasu, N., Okabe, T., Ishimatsu, S., Ueda, A., Tanaka, S., et al. (1993). Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Human & experimental toxicology*, 12(4), 323-327.
- Syngenta (2009). Centro de Informações Sobre Paraquat. Acedido em Fev 22, 2009, disponível em: <http://www.paraquat.com/>.

- Syngenta, Guy's & St Thomas' Hospital (2003) *Paraquat poisoning a practical guide to diagnosis, first aid and hospital treatment*. Acedido em Feb 20, 2009, disponível em: [http://www.paraquat.com/portals/5/paraquat\\_booklet.pdf](http://www.paraquat.com/portals/5/paraquat_booklet.pdf)
- Talcott, R. E., Shu, H. & Wei, E. T. (1979). Dissociation of microsomal oxygen reduction and lipid peroxidation with electron acceptors, paraquat and menadione. *Biochemical Pharmacology*, 28(5), 665-671.
- Tasaka, K., Akagi, M., Miyoshi, K., Mio, M. & Makino, T. (1988). Anti-allergic constituents in the culture medium of ganoderma lucidum. (I). Inhibitory effect of oleic acid on histamine release. *Agents Actions*, 23(3-4), 153-156.
- Tawara, T., Fukushima, T., Hojo, N., Isobe, A., Shiwaku, K., Setogawa, T., et al. (1996). Effects of paraquat on mitochondrial electron transport system and catecholamine contents in rat brain. *Archives of Toxicology*, 70(9), 585-589.
- The Merck Veterinary Manual (2008a). Toxicology Introduction: Diagnosis. Acedido em Feb 22, 2009, disponível em: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>
- The Merck Veterinary Manual (2008b). Toxicology Introduction: Principles of therapy. Acedido em Feb 22, 2009, disponível em: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>
- Thiruchelvam, M., Richfield, E. K., Baggs, R. B., Tank, A. W. & Cory-Slechta, D. A. (2000). The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*, 20(24), 9207-9214.
- Thiruchelvam, M., Richfield, E. K., Goodman, B. M., Baggs, R. B. & Cory-Slechta, D. A. (2002). Developmental exposure to the pesticides paraquat and maneb and the Parkinson's disease phenotype. *Neurotoxicology*, 23(4-5), 621-633.
- Thomas, C. E. & Aust, S. D. (1986). Reductive release of iron from ferritin by cation free radicals of paraquat and other bipyridyls. *The Journal of biological chemistry*, 261(28), 13064-13070.
- Toronto lung transplant group (1985). Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 89(5), 734-742.
- Tsatsakis, A. M., Perakis, K. & Koumantakis, E. (1996). Experience with acute paraquat poisoning in Crete. *Veterinary and human toxicology*, 38(2), 113-117.
- van Asbeck, B. S., Hillen, F. C., Boonen, H. C., Jong, Y., Dormans, J. A., Van der Wal, N. A., et al. (1989). Continuous intravenous infusion of deferoxamine reduces mortality by paraquat in vitamin E deficient rats. *American Review of Respiratory Disease*, 139(3), 769-773.
- van der Wal, N. A., Smith, L. L., van Oirschot, J. F. & van Asbeck, B. S. (1992). Effect of iron chelators on paraquat toxicity in rats and alveolar type II cells. *American Review of Respiratory Disease*, 145(1), 180-186.
- van der Wal, N. A., van Oirschot, J. F., van Dijk, A., Verhoef, J. & van Asbeck, B. S. (1990). Mechanism of protection of alveolar type II cells against paraquat-induced cytotoxicity by deferoxamine. *Biochemical Pharmacology*, 39(11), 1665-1671.
- Venkatesan, N. (2000). Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity. *Life sciences*, 66(2), PL21-28.
- Viganó, F., Fragió, C., Goy-Thollot, I., Félix, N. & Robben, J. (2008). *Guia Prático de Medicina de Urgência no Cão e no Gato*. Itália: Royal Canin.
- Waddell, W. J. & Marlowe, C. (1980). Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 56(1), 127-140.

- Walker, R. G. (1968). Pulmonary Complications in cases of Suspected Warfarin Poisoning in the Dog. *The Veterinary Record*, 83, 148-150.
- Wang, G. Y., Hirai, K. I. & Shimada, H. (1992). Mitochondrial breakage induced by the herbicide paraquat in cultured human lung cells. *Journal of electron microscopy*, 41(3), 181-184.
- Wasserman, B. & Block, E. R. (1978). Prevention of acute paraquat toxicity in rats by superoxide dismutase. *Aviation, Space, Environmental Medicine*, 49(6), 805-809.
- Webb, D. B., Williams, M. V., Davies, B. H. & James, K. W. (1984). Resolution after radiotherapy of severe pulmonary damage due to paraquat poisoning. *British medical journal (Clinical research ed)*, 288(6426), 1259-1260.
- Wershana, K. (2001). The Influence of Vitamin C or Selenium on Paraquat-induced Toxicity in Guinea Pigs. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 4(1), 81-88.
- Wesseling, W., Ruepert, J. B. R., León, L., Monge, M., Hermosillo, H. & Partnen, P. (2001). PARAQUAT in developing countries *International journal of occupational and environmental health*.
- WHO-IPCS (2005). *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2004*: WHO.
- Widdop, B. (1976). Detection of paraquat in urine. *British Medical Journal*, 1135.
- Willard, D. M. (2009). *Exocrine Pancreas Pathology - Canine Pancreatites*. Paper presented at the V Congresso hospital Veterinário Montenegro, Congresso de Gastroenerologia, Sta. Maria da Feira.
- Wills, B. K., Aks, S., Maloney, G. E., Rhee, J., Brand, R. & Sekosan, M. (2007). The effect of amifostine, a cytoprotective agent, on paraquat toxicity in mice. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 3(1), 1-6.
- Wong, R. C. & Stevens, J. B. (1985). Paraquat toxicity in vitro. I. Pulmonary alveolar macrophages. *Journal of toxicology and environmental health*, 15(3-4), 417-429.
- Xarau, S. N. & Laita, A. D. (2000). Intoxicación por paraquat: um puzzle al que le faltan piezas. *Medicina Clínica*, 115(14), 546-548.
- Yokosawa, T., Oura, H. & Nishioka, I. (1998). Confirmation that magnesium Lithospermate B ameliorates paraquat-induced injury in cultured renal epithelial cells. *Nephron*, 79(3), 373-374.
- Yonemitsu, K., Koreeda, A., Higuchi, A. & Tsunenari, S. (1999). Protective effects of green tea and epigallocatechin gallate against paraquat toxicity in mice. *Japanese Journal of Toxicology*, 12(2), 143-150.

# **ANEXOS**





## ANEXO 1: Casuística observada durante o estágio curricular.

Tabela 3. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Oncologia.

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
Carcinoma espinocelular da conjuntiva bulbar	1	3%	0	0%	1	17%
Carcinoma mamário maligno	2	7%	1	4%	1	17%
Fibroma vaginal	1	3%	1	4%	0	0%
Hemangioma Cavernoso	1	3%	1	4%	0	0%
Hemangiosarcoma	2	7%	2	8%	0	0%
Hemangiosarcoma na aurícula direita	1	3%	1	4%	0	0%
Histiocitoma maligno	1	3%	1	4%	0	0%
Linfoma	3	10%	3	13%	0	0%
Lipoma/Liposarcoma	1	3%	1	4%	0	0%
Massa no baço	1	3%	1	4%	0	0%
Massa hepática	2	7%	2	8%	0	0%
Massa na região do piloro	1	3%	1	4%	0	0%
Massa ulcerada no lábio	1	3%	1	4%	0	0%
Melanosarcoma	1	3%	1	4%	0	0%
Nódulos mamários	3	10%	2	8%	1	17%
Nódulos mamários úlcerao	2	7%	0	0%	2	33%
Sarcoma vacinal	1	3%	0	0%	1	17%
Suspeita de Linfoma	4	13%	4	17%	0	0%
Suspeita de mastocitoma	1	3%	1	4%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

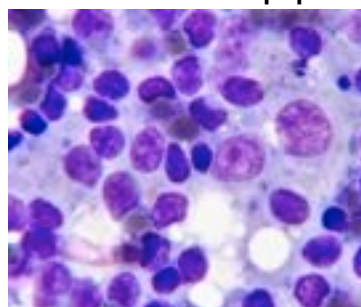
Figura 24: Exérese de um melanosarcoma



Figura 25: Linfoma Intestinal



Figura 26: citologia por PAAF do poplíteo



**Tabela 4. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Nefrologia e Urologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Amiloidose renal	1	7%	1	11%	0	0%
Síndrome Urológico Felino (FUS)	1	7%	0	0%	1	17%
Insuficiência Renal Aguda (IRA)	7	47%	4	44%	3	50%
Insuficiência Renal Crónica (IRC)	2	13%	2	22%	0	0%
Obstrução urinária	2	13%	0	0%	2	33%
Pólipos na bexiga, incontinência	2	13%	2	22%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100%</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

**Tabela 5. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Gastroenterologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Ascite	1	2%	0	0%	1	10%
Colite	2	4%	2	4%	0	0%
Diarreia	9	16%	7	16%	2	20%
Diarreia com melena	1	2%	1	2%	0	0%
Diarreia crónica	1	2%	1	2%	0	0%
Diarreia com sangue vivo	2	4%	2	4%	0	0%
Divertículo rectal	1	2%	1	2%	0	0%
Enteropatia com perda proteína + ascite	1	2%	1	2%	0	0%
Estomatite/placa eosinofílica	4	7%	0	0%	4	40%
Fecaloma	1	2%	1	2%	0	0%
Gastrite	1	2%	1	2%	0	0%
Gastroenterite	3	5%	3	7%	0	0%
Hepatomegalia	1	2%	1	2%	0	0%
Icterícia	1	2%	0	0%	1	10%
Insuficiência hepática	2	4%	2	4%	0	0%
Invaginação	2	4%	2	4%	0	0%
Mega-colón	1	2%	0	0%	1	10%
Peritonite	1	2%	1	2%	0	0%
Pólipo rectal	2	4%	2	4%	0	0%
Prolapso rectal	1	2%	1	2%	0	0%
Rânula	1	2%	1	2%	0	0%
Suspeita de perfuração intestinal	1	2%	1	2%	0	0%
Suspeita de parvovirose	1	2%	1	2%	0	0%
Tenesmo	2	4%	2	4%	0	0%
Torção de Estômago	1	2%	1	2%	0	0%
Úlcera gástrica	1	2%	1	2%	0	0%
Vómito	10	18%	9	20%	1	10%
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>100%</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

**Tabela 6. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa da casuística na área de Cardiologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Cardiomiopatia Dilatada	2	40%	2	40%	0	0%
Endocardiose da válvula mitra	1	20%	1	20%	0	0%
Paragem cardíaca	1	20%	1	20%	0	0%
Sopro cardíaco	1	20%	1	20%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

**Tabela 7. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Doenças Infecciosas.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Controlo leishmaniose	1	2%	1	3%	0	0%
Coriza	1	2%	0	0%	1	14%
Leucemia felina (FeLV)	3	7%	0	0%	3	43%
Febre carraça (pelo menos 1 dos 3 agentes)	12	27%	11	29%	1	14%
Imunodeficiência felina	1	2%	0	0%	1	14%
Leishmaniose	10	22%	10	26%		0%
Parvovirose	5	11%	5	13%	0	0%
Peritonite Infecciosa felina	1	2%	0	0%	1	14%
Tosse Canil	11	24%	11	29%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>	<b>38</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>

**Tabela 8. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Endocrinologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Abcesso cervical	1	14%	1	17%	0	0%
Diabetes mellitus com cetoacidose	3	43%	3	50%	0	0%
Diabetes mellitus sem cetoacidose	1	14%	1	17%	0	0%
Hiperplasia mamária	1	14%	0	0%	1	100%
Hipotiroidismo	1	14%	1	17%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>1</b>	<b>100%</b>

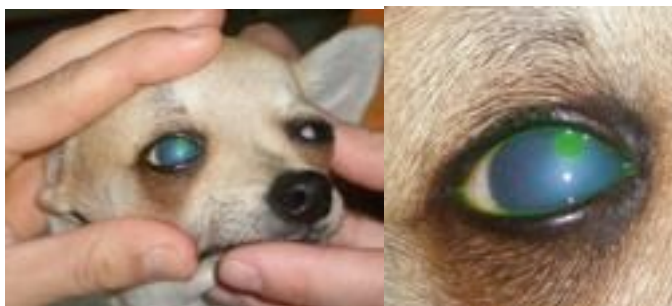
**Tabela 9. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Neurologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Andamento em círculos	1	6%	0	0%	1	20%
Ataxia	1	6%	0	0%	1	20%
Ataxia dos membros posteriores; diminuição de radiolucência entra L3-L4	1	6%	1	9%	0	0%
Compressão medular	5	31%	5	45%	0	0%
Epilepsia	3	19%	2	18%	1	20%
Nistagmos	1	6%	1	9%	0	0%
Paralisia dos membros posteriores	1	6%	0	0%	1	20%
Pré-ictus	1	6%	1	9%	0	0%
Radiculopatia Cervical	1	6%	1	9%	0	0%
Síndrome vestibular	1	6%	0	0%	1	20%
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>

**Tabela 10. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Oftalmologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Corpo estranho na conjuntiva ocular	1	11%	1	17%	0	0%
Entrópion	1	11%	1	17%	0	0%
Hiperplasia da conjuntiva ocular	1	11%	0	0%	1	33%
Pannus olho esquerdo	1	11%	1	17%	0	0%
Prolapso da glândula da Membrana Nictitante	1	11%	1	17%	0	0%
Uveíte, Pannus	1	11%	1	17%	0	0%
Úlcera da Córnea	3	33%	1	17%	2	67%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>

**Figura 27: Úlcera da Córnea**



**Tabela 11. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Dermatologia e Otorrinologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Alergia Alimentar	1	2%	1	2%	0	0%
Alopecia periocular bilateral	1	2%	1	2%	0	0%
Demodicose	1	2%	1	2%	0	0%
Dermatite alérgica	2	4%	2	5%	0	0%
Dermatite alérgica à coleira	1	2%	1	2%	0	0%
Dermatite alérgica à picada da Pulga (DAPP)	1	2%	1	2%	0	0%
Dermatofitose	4	9%	1	2%	3	60%
Ferida na pata	2	4%	2	5%	0	0%
Fistula perianal	4	9%	4	10%	0	0%
Fleimão	4	9%	4	10%	0	0%
Higroma infectado	1	2%	1	2%	0	0%
Malassezia	1	2%	1	2%	0	0%
Otite Média	3	7%	3	7%	0	0%
Otohematoma	2	4%	2	5%	0	0%
Pelada cauda por aumento Testosterona	1	2%	0	0%	1	20%
Piodermatite	4	9%	4	10%	0	0%
Pododermatite	5	11%	5	12%	0	0%
Pólipo ouvido	1	2%	1	2%	0	0%
Prurido	2	4%	2	5%	0	0%
Quérion	1	2%	1	2%	0	0%
Seborreia seca	1	2%	1	2%	0	0%
Úlcera das glândulas hepatoides	1	2%	1	2%	0	0%
Zonas com Alopecia	2	4%	1	2%	1	20%
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>	<b>41</b>	<b>100%</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>

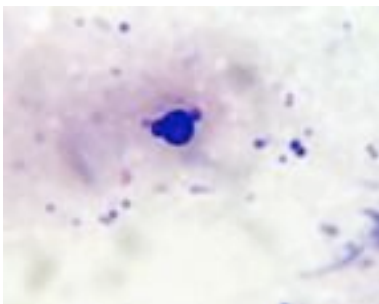
**Figura 28: Otohematoma**



**Figura 29: Alopecia periocular bilateral**



**Figura 30: Citologia de uma otite bacteriana**



**Tabela 12. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Traumatologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Atropelado	8	25%	5	23%	3	30%
Chumbo no MA	2	6%	2	9%	0	0%
Hérnia diafragmática	1	3%	0	0%	1	10%
Laceração da mandíbula	1	3%	1	5%	0	0%
Mordido	20	63%	14	64%	6	60%
<b>TOTAL</b>	<b>32</b>	<b>100%</b>	<b>22</b>	<b>100%</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>

**Tabela 13. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Traumatologia, atropelamentos.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Compressão medular	1	11%	1	17%	0	0%
Fratura da bacia	1	11%	0	0%	1	33%
Fratura da Mandíbula	1	11%	0	0%	1	33%
Fratura de Costelas	2	22%	2	33%	0	0%
Fratura do membro anterior	1	11%	1	17%	0	0%
Luxação do fémur	1	11%	0	0%	1	33%
Luxação entre T13-L1	1	11%	1	17%	0	0%
Traumatismo craniano	1	11%	1	17%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>

**Tabela 14. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Traumatologia, mordidos.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Hifema	1	5%	1	7%	0	0%
Lesão auricular	2	10%	2	14%	0	0%
Membro	5	25%	1	7%	4	67%
Necrose da cauda	1	5%	0	0%	1	17%
Pálpebra	1	5%	1	7%	0	0%
Perfuração torácica	1	5%	1	7%	0	0%
Perfuração traqueia	1	5%	1	7%	0	0%
Outro	8	40%	7	50%	1	17%
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

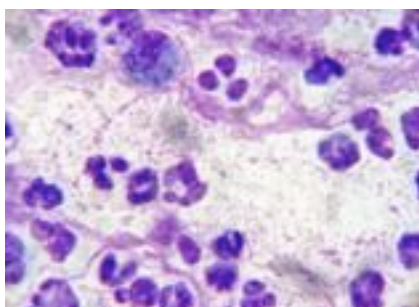
**Tabela 15. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Ortopedia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Calve Perthes	1	9%	0	0%	1	33%
Claudicação	1	9%	1	13%	0	0%
Displasia da anca com artrose	2	18%	2	25%	0	0%
DX displasia da anca	2	18%	2	25%	0	0%
Fractura da bacia	1	9%	0	0%	1	33%
Fractura fêmur	2	18%	2	25%	0	0%
Luxação da cabeça do fêmur	2	18%	1	13%	1	33%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>

**Tabela 16. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Ginecologia, Obstetrícia e Andrologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Aborto	2	10%	2	11%	0	0%
Cio permanente - Quistos ováricos	1	5%	1	6%	0	0%
Criptorquideo	2	10%	2	11%	0	0%
Ecografia gestação	1	5%	1	6%	0	0%
Hematoma no colo do útero	1	5%	1	6%	0	0%
Hiperplasia Benigna da Próstata	1	5%	1	6%	0	0%
Mamites	2	10%	2	11%	0	0%
Piômetra	4	19%	3	17%	1	33%
Piômetra do colo do útero	1	5%	1	6%	0	0%
Pólipo vaginal	1	5%	1	6%	0	0%
Prolapso Vaginal	1	5%	1	6%	0	0%
Pseudogestação	2	10%	2	11%	0	0%
Remanescente ovárico	1	5%	0	0%	1	33%
Vaginite	1	5%	0	0%	1	33%
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>	<b>18</b>	<b>100%</b>	<b>3</b>	<b>100%</b>

**Figura 31: Citologia de uma mamite**





**Tabela 17. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Pneumologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Coriza	1	6%	0	0%	1	14%
Dispneia	5	31%	3	33%	2	29%
Estenose narinas	1	6%	1	11%	0	0%
Hérnia diafragmática	1	6%	0	0%	1	14%
Massa no pulmão - Colapso respiratório	1	6%	1	11%	0	0%
Pneumonia	1	6%	1	11%	0	0%
Respiração abdominal	1	6%	0	0%	1	14%
Rinorreia	2	13%	0	0%	2	29%
Síndrome dos braquicéfalos	1	6%	1	11%	0	0%
Traqueíte	2	13%	2	22%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>7</b>	<b>100%</b>

**Tabela 18. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Toxicologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Herbicida	1	11%	1	13%	0	0%
Suspeita de Organoclorado	1	11%	1	13%	0	0%
Organofosforado ou Carbamato	1	11%	1	13%	0	0%
Suspeita de Paraquat	6	67%	5	63%	1	100%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>	<b>1</b>	<b>100%</b>

**Tabela 19. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Hematologia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Anemia	7	58%	7	70%	0	0%
Anemia hemolítica	2	17%	0	0%	2	100%
Anemia auto-imune	1	8%	1	10%	0	0%
Esplenomegalia	1	8%	1	10%	0	0%
Hematoma no baço	1	8%	1	10%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>	<b>100%</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>

**Tabela 20. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística na área de Fisioterapia.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Fisioterapia	2	100%	2	100%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

**Tabela 21. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em áreas diversas.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Check up	2	13%	2	14%	0	0%
Dor cervical	2	13%	2	14%	0	0%
Edema subcutâneo torácico	1	6%	1	7%	0	0%
Disfagia com síncope	1	6%	1	7%	0	0%
Febre persistente	1	6%	1	7%	0	0%
Flebite	1	6%	1	7%	0	0%
Miastenia dos masseteres	1	6%	1	7%	0	0%
Traumatismo por garrotagem	1	6%	1	7%	0	0%
Pré cirúrgicos	2	13%	2	14%	0	0%
Prostração	2	13%	1	7%	1	50%
Golpe de Calor	1	6%	1	7%	0	0%
Suspeita hérnia peritoneu-pericárdica	1	6%	0	0%	1	50%
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>

**Tabela 22. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Cirurgia Ortopédica.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Amputação alta do membro anterior	1	9%	0	0%	1	20%
Amputação da 3ª falange do membro anterior	1	9%	1	17%	0	0%
Amputação da Cauda	1	9%	0	0%	1	20%
Osteossíntese da mandíbula	1	9%	0	0%	1	20%
Osteossíntese do fémur	4	36%	4	67%	0	0%
Remoção de cavilha	1	9%	1	17%	0	0%
Remoção de cerclages	1	9%	0	0%	1	20%
Ressecção da cabeça do fémur	1	9%	0	0%	1	20%
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>

**Tabela 23. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Cirurgia de tecidos moles.**

	TOTAL		CANÍDEO		FELÍDEO	
	Fi	Fr	Fi	Fr	Fi	Fr
Cesariana	2	2%	2	2%	0	0%
Colectomia total por mega cólon	1	1%	0	0%	1	4%
Destartarização	6	5%	6	6%	0	0%
Enucleação do globo ocular	2	2%	2	2%	0	0%
Esplenectomia	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese da conjuntiva bulbar por hiperplasia	1	1%	0	0%	1	4%
Exérese da glândula da 3ª pálpebra	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese da glândula zigomática e submandibular, por rânula	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese das glândulas hepatoides	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese de massa cutânea mandibular	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese de massa labial	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese de neoplasia da pele e escroto	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese de hematoma no colo do útero	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese de pólipos cutâneos	2	2%	2	2%	0	0%
Exérese de pólipos rectal	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese de pólipos vaginal	1	1%	1	1%	0	0%
Exérese do linfonodo mandibular por adenopatia	1	1%	1	1%	0	0%
Extracção dentária por doença periodontal	2	2%	2	2%	0	0%
Extracção dos carniceros de leite	1	1%	1	1%	0	0%
Gastrotomia por corpo estranho	1	1%	1	1%	0	0%
Herniorrafia diafragmática	1	1%	0	0%	1	4%
Herniorrafia inguinal	1	1%	1	1%	0	0%
Histerectomia por piómetra do colo do útero	1	1%	1	1%	0	0%
Laparotomia exploratória	1	1%	1	1%	0	0%
Laparotomia exploratória com exérese de neoplasia abdominal	3	3%	3	3%	0	0%
Mastectomia total unilateral	13	11%	10	11%	3	13%
Nodullectomia cutânea	4	3%	4	4%	0	0%
Nodullectomia cutânea no membro anterior direito	1	1%	1	1%	0	0%
Nodullectomia subcutânea	1	1%	1	1%	0	0%
Nodullectomia subcutânea submandibular	1	1%	1	1%	0	0%
Orquiectomia contraceptiva	12	10%	5	5%	7	29%
Orquiectomia terapêutica por criptorquidismo e exérese de testículo ectópico	2	2%	2	2%	0	0%
Ovário-histerectomia contraceptiva	26	22%	18	19%	8	33%
Ovário-histerectomia por hiperplasia mamária	1	1%	0	0%	1	4%
Ovário-histerectomia por piómetra	4	3%	3	3%	1	4%
Ovário-histerectomia por prolapso vaginal	1	1%	1	1%	0	0%
Ovário-histerectomia por quistos ováricos	1	1%	1	1%	0	0%
Plastia da traqueia	1	1%	1	1%	0	0%
Redução de prolapso vaginal	1	1%	1	1%	0	0%
Resolução cirúrgica de otohematomas	2	2%	2	2%	0	0%
Resolução do Entrópion pela técnica de Celsus-Hotz	1	1%	1	1%	0	0%
Rinoplastia	1	1%	1	1%	0	0%
Suturas diversas sob anestesia geral	6	5%	5	5%	1	4%
Toracorráfia	2	2%	2	2%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>117</b>	<b>100%</b>	<b>93</b>	<b>100%</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

Figura 32: Ovário-histerectomia por piómetra



Figura 33: Rinoplastia num cachorro



Tabela 24. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Vacinações nos canídeos.

CANÍDEOS		
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Doença de Lyme (Merilym®)	14	11%
Babesia (Pirodog®)	4	3%
Tosse do canil (Pneumodog®)	18	15%
Parvovirose + esgana (Puppy DP®)	5	4%
Parvovirose + Esgana + Adenovirus Canino tipo 1 e 2 + Parainfluenza virus + <i>Leptospira canicola</i> e <i>icterohaemorrhagiae</i> (Vanguard7®)	53	43%
Raiva (Rabisin®)	29	24%
<b>TOTAL</b>	<b>123</b>	<b>100%</b>

Tabela 25. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Vacinações nos felídeos.

FELÍDEOS		
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
FeLV (Purevax FeLV®)	3	21%
Herpesvirus tipo 2 + Calicivirus + Panleucopenia felina (Purevax RCP®)	4	29%
Herpesvirus tipo 2 + Calicivirus + Panleucopenia felina + Clamídia (Purevax RCPch®)	4	29%
Herpesvirus tipo 2 + Calicivirus + Panleucopenia felina + Clamídia + FeLV (Purevax RCPch FeLV®)	3	21%
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>100%</b>

Tabela 26. Distribuição em termos de frequência absoluta (fi) e frequência relativa (%) da casuística em Desparasitações.

DESPARASITAÇÕES		
	<i>Fi</i>	<i>Fr</i>
Canídeos	32	70%
Felídeos	14	30%
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>100%</b>

## ANEXO 2: Prevalência de casos registados de envenenamento.

Tabela 27: Tipos de análises e seus números, em França (ENLV - Convention ONCFS, 2007)

Grupos	Tóxicos	Análises						Análises Positivas					
		Animais (n=330)			Mamíferos (n=186)			Animais (n=136)			Mamíferos (n=136)		
				%			%			%			%
Rodenticidas	Antivitamina K	129	129	21,3%	99	99	33,0%	48		37,2%	39	39	39,4%
	Metaldeído	27		4,5%	20		6,7%	0		0,0%	0		0,0%
Convulsivos	Estricnina	31		5,1%	18		6,0%	1		3,2%	1		5,6%
	Crimidina	22	350	3,6%	16	175	5,3%	0	80	0,0%	0	35	0,0%
	Inibidores das Colinesterases (IDC)	166		27,4%	90		30,0%	43		25,9%	23		25,6%
	Clorase	62		10,2%	15		5,0%	20		32,3%	3		20,0%
	Organoclorado	42		6,9%	16		5,3%	16		38,1%	8		50,0%
Insecticidas	Imidacloprida	13		2,1%	0		0,0%	6		46,2%	0		0,0%
	Fipronil	0	17	0,0%	0	4	0,0%	0	6	0,0%	0	0	0,0%
	Piretrinoide	4		0,7%	4		1,3%	0		0,0%	0		0,0%
Herbicidas	Ácidos Ariloxi	1		0,2%	1		0,3%	0		0,0%	0		0,0%
	Triazinas	1		0,2%	1		0,3%	0		0,0%	0		0,0%
	Pesquisa de vários Herbicidas	0	4	0,0%	0	4	0,0%	0	0	0,0%	0	0	0,0%
	Paraquat	2		0,3%	2		0,7%	0		0,0%	0		0,0%
	Outros herbicidas	0		0,0%	0		0,0%	0		0,0%	0		0,0%
	Arsénico	1		0,2%	1		0,3%	0		0,0%	0		0,0%
Minerais e Metais	Mercúrio	4		0,7%	0		0,0%	1		25,0%	0		0,0%
	Chumbo	26	75	4,3%	1	3	0,3%	3	5	11,5%	0	0	0,0%
	Cádmio	24		4,0%	1		0,3%	0		0,0%	0		0,0%
	Cobre	20		3,3%	0		0,0%	1		5,0%	0		0,0%
	Zinco	0		0,0%	0		0,0%	0		0,0%	0		0,0%
	Bifenilos Policlorados (PCB)	14		2,3%	10		3,3%	11		78,6%	8		80,0%
Diversos	Pesquisa global	15	31	2,5%	5	15	1,7%	1	12	6,7%	0	8	0,0%
	Ensaio de toxicidade em murganhos	1		0,2%	0		0,0%	0		0,0%	0		0,0%
	Identificação	1		0,2%	0		0,0%	0		0,0%	0		0,0%
Total		606		100,0%	300		100,0%	151		24,9%	82		27,3%

**Tabela 28: Número e Incidentes Investigados durante 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)**

Animais	Incidentes investigados	Incidentes por pesticidas		Outra causa de morte		Incidentes cuja causa de morte não foi encontrada	
Animais selvagens vertebrados	204	62	30%	58	28%	85	42%
Animais de estimação e trabalho	84	36	43%	7	8%	41	49%
Gado	6	1	17%	0	0%	5	83%
Abelhas	19	2	10,5%	0	0%	17	89,5%
Baias e amostras suspeitas	49	29	59%	1	2%	19	40,5%
<b>total</b>	<b>354</b>	<b>124</b>	<b>35%</b>	<b>65</b>	<b>18%</b>	<b>167</b>	<b>47%</b>

**Tabela 29: Número e Incidentes envolvendo animais de estimação e trabalhadores, Investigados durante 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)**

Animais	Incidentes investigados	Incidentes por pesticidas		Outra causa de morte		Incidentes cuja causa de morte não foi encontrada	
Gato	24	11	46%	2	8%	11	46%
Cão	52	25	48%	3	6%	24	46%
Cavalo	3	0	0%	0	0%	3	100%
Falcão fêmea	1	0	0%	0	0%	1	100%
Pavão	1	0	0%	1	100%	0	0%
Pónei	1	0	0%	0	0%	1	100%
Coelho	2	0	0%	1	50%	1	50%
<b>Total</b>	<b>354</b>	<b>36</b>	<b>43%</b>	<b>7</b>	<b>8%</b>	<b>41</b>	<b>49%</b>

**Gráfico 10: Número de incidentes com pesticidas envolvendo animais de estimação e trabalhadores, durante o período de 1998 a 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)**



**Gráfico 11: Número de incidentes com pesticidas envolvendo gatos, durante o período de 1998 a 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)**



**Gráfico 12: Número de incidentes com pesticidas envolvendo cães, durante o período de 1998 a 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)**



**Tabela 30: Número de Incidentes atribuídos a pesticidas, Investigados durante 2007 em Inglaterra (Pesticide Safety Directorate, 2007)**

Pesticidas			Número de casos					
Insecticidas	Organoclorados	Dieldrin	1	2	59	0,6%	1,2%	36,2%
		Endrin	1			0,6%		
	Organofosforados	Clorpirifos	2	11		1,2%	6,7%	
		Diazinon	3			1,8%		
		Isofenfos	3			1,8%		
		Malatião	1			0,6%		
		Mevinfos	2			1,2%		
		Carbamatos	Aldicarbe			5		
	Bendiocarbe		4	2,5%				
	Carbofurano		37	22,7%				
Rodenticidas	Brodifacoum		11	69	6,7%	42,3%		
	Bromadiolone		27		16,6%			
	Clorofacione		1		0,6%			
	Coumatetralyl		1		0,6%			
	Difenacoum		27		16,6%			
	Flocoumafen		1		0,6%			
	Estricnina		1		0,6%			
Herbicidas	Diquat		1	2	0,6%	1,2%		
	Paraquat		1		0,6%			
Outros compostos	Alfacloralose		11	33	6,7%	20,2%		
	Metaldeído		18		11%			
	Metiocarb		1		0,6%			
	Naftaleno		1		0,6%			
	Cianeto de Sódio		2		1,2%			
Total			163			100%		



**Tabela 31: Número de Incidentes mais comuns no VPIS envolvendo gatos, durante 2006 em Inglaterra (Feline Advisory Bureau, 2007)**

Inquéritos mais comuns		Casos felinos com fim fatal	
Tóxico	Numero	Tóxico	Número
Permetrina	246	Permetrina	81
<i>Lillium</i>	181	Desconhecido	53
Desconhecido	79	Etilenoglicol (anticongelante)	37
Essência de Petróleo	60	Lírio	26
Paracetamol	46	Paracetamol	24
Óleo de Margosa	45	Glifosato	17
Destilado de petróleo	39	Benzoato de benzilo	14
Piretroide desconhecido	36	Insecticida desconhecido	14
Fipronil	33	Metaldeído	13
Insecticida desconhecido	33	Paraquat	9
Praziquantel	32	Creosoto	8
Colares luminosos	31	Fipronil	8
Carprofeno	27	Difenacuom	6
Creosoto	26	Piperazina	6
Cloreto de Benzalcónio	25	Piretroide desconhecido	6
Lixivia	25	Alfacloralose	5
Glifosato	25	Diazinon/dimpylate	5
Difenacuom	24	Desinfetante	5
Ibuprofeno	24	Herbicida desconhecido	5
Bendiocarb	22	Óleo de margosa	5
Metaldeído	22	Bendiocarb	4
Desinfetante	21	Codeína	4
Poinsettia	21	Óleo de árvore do chá	4
Detergente NK	20		

**Tabela 32: Número de Incidentes mais comuns em Espanha no período de 1990 a 2005 (Marínez-Haro et al., 2008)**

Pesticida			Casos %					Intencional %	
Uso	Família	Composto	Mamíferos		Aves			Mamíferos	Aves
Fungicida	Sulfamidas	Diclofluanida	0,5	1	---	---		0	---
		Thiram	0,5					0	---
Herbicidas	Fenoxiacéticos	MCPA	0,5	4,46	---	---		0	---
	Bipiridílio	Paraquat	4					12,5	---
Insecticidas	Carbamatos	Aldicarbe	25	38,1		27,6	67,3	100	100
		Bendiocarbe	1			---		0	---
		Carbaril	---			3,45		---	0
		Carbofurano	10			27,6		100	93,75
		Metomil	2			8,62		100	100
	Organofosforados	Clorfenvinfos	1	14,9	59	3,45	22,4	0	100
		Clorpirifos	2,5			---		20	---
		Coumafos	1			---		0	---
		Diazinão	0,5			1,72		100	0
		Diclorfos	---			1,72		---	100
		Dicrotofos	---			1,72		---	100
		Dimetoato	0,5			---		100	---
		Disulfoton	---			1,72		---	100
		Fenamifos	0,5			1,72		0	0
		Fenitrotião	0,5			---		100	---
		Fentião	1			3,45		50	100
		Fonofos	0,5			---		100	---
		Malatão	0,5			1,72		100	100
		Metamidofos	0,5			---		100	---
		Metidatião	0,5			---		0	---
		Metil-pirimifos	2			---		50	---
		Paratião	1			3,45		50	100
		Fosmete	1,5			---		100	---
		Propetanfos	1			---		0	---
		Terbufos	---			1,72		---	100
	Organoclorados	Clorfenson	0,5	5,95		---	1,72	0	---
		Endosulfan	3			---		100	---
		Endrin	0,5			---		100	---
		Lindano	2			1,72		100	100
Moluscicidas	Carbamatos	Metiocarbe	2	3,47		---	---	75	---
	Aldeídos	Metaldeído	1,5			---		33,3	---
Rodenticidas	Coumarinicos	Brodifacoum	4,5	13,4	32,2	1,72	1,72	22,2	100
		Bromadiolona	1			---		100	---
		Warfarina	7,9			---		68,75	---
	Indano	Clorofacinona	1,5	1,49		---	---	0	---
	Alcalóide	Estricnina	17	17,3		6,9	6,9	100	100

