

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



ABORDAGEM CLÍNICA DE INTOXICAÇÕES POR RATICIDAS ANTICOAGULANTES EM  
ANIMAIS DE COMPANHIA

MARTA FERREIRA DE AZEVEDO SILVA

ORIENTADOR(A):  
Doutora Anabela de Sousa Santos da  
SilvaMoreira

TUTOR(A):  
Dra. Mariana Silva Domingues dos  
Santos

2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



ABORDAGEM CLÍNICA DE INTOXICAÇÕES POR RATICIDAS ANTICOAGULANTES EM  
ANIMAIS DE COMPANHIA

MARTA FERREIRA DE AZEVEDO SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada  
Niza

ORIENTADOR(A):

Doutora Anabela de Sousa Santos Silva  
Moreira

VOGAIS:

Doutora Anabela de Sousa Santos Silva  
Moreira  
Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

TUTOR(A):

Dra. Mariana Silva Domingues dos Santos

## DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: MARTA FERREIRA DE AZEVEDO SILVA

Título da Tese ou Dissertação: ABORDAGEM CLÍNICA DE INTOXICAÇÕES POR RATICIDAS ANTICOAGULANTES EM ANIMAIS DE COMPANHIA

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2023

Designação do curso de  
Mestrado ou de  
Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica  Produção Animal e Segurança Alimentar  
 Morfologia e Função  Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de  6 meses,  12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 09 de Março de 2023

Assinatura: Marta Ferreira de Azevedo Silva

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Anabela Moreira, pela disponibilidade, simpatia, por todos os conselhos, partilha de ideias e conhecimento, sem si não teria sido possível concluir esta etapa.

A todo o staff do Hospital Veterinário VetOeiras, em especial à minha tutora, Dra. Mariana Santos, um sincero obrigado, por me terem recebido, pela partilha de conhecimento, pelo incentivo na vontade de aprender e por me mostrarem o verdadeiro exemplo de uma boa prática veterinária.

Às minhas companheiras de estágio, Catarina L., Catarina E., Francisca e Marta, que em tão pouco tempo se tornaram amigas, obrigada pela partilha de 4 meses atribulados e por me terem feito sentir um bocadinho mais em casa.

Um agradecimento especial ao meu oiteto do coração, Bia, Carolina, Catarina, Gama, Rita F., Rita P. e Tavares, por terem partilhado comigo, aqueles que considero terem sido os melhores 6 anos da minha vida e por todas as recordações que levo comigo para sempre. Certamente, sem vocês não teria sido o mesmo.

À minha amiga Sara C., por ter entrado na minha vida e pela força incondicional que sempre me transmitiu.

À minha afilhada de faculdade, Mafalda, por se ter tornado um dos pilares mais importantes deste percurso e ter percorrido este caminho sempre ao meu lado.

A todos os meus amigos de faculdade que cruzaram o meu caminho e dele fizeram parte, muito obrigada pela entre-ajuda que sempre esteve presente, e por todas as histórias e inúmeras memórias que ficaram.

Aos meus amigos de longa data, Eva, Joana, Mariana e Miguel, por fazerem as amizades de secundário perdurar e terem acompanhado o meu crescimento ao longo destes anos.

A todos os meus amigos de Castelo Branco, obrigado por terem ajudado a tornar esta reta final bem mais divertida e suportável.

A toda a minha família, por estar sempre presente e depositarem em mim toda a confiança.

À minha irmã, por ser o maior e melhor exemplo de tudo daquilo que gostaria de vir a ser um dia, e por todo o apoio que me deu nesta e noutras fases tão importantes da minha vida.

Aos meus pais, o meu maior obrigado, por acompanharem o meu sonho desde sempre e o terem tornado possível. Obrigado por nunca terem duvidado de que seria capaz e por fazerem da criança de 10 anos, que queria ser Médica Veterinária, uma pessoa concretizada.

Por ultimo, ao meu namorado Miguel, que nesta reta final foi o meu melhor ombro amigo, um enorme obrigado, pelas palavras, conselhos, paciência e por nunca me deixar baixar os braços. Tudo se tornou mais fácil contigo ao meu lado.

## Resumo

### **ABORDAGEM CLÍNICA DE INTOXICAÇÕES POR RATICIDAS ANTICOAGULANTES EM ANIMIAS DE COMPANHIA**

Os raticidas anticoagulantes são amplamente utilizados para manejo e controle das populações de roedores, quer em aplicações domésticas, quer profissionais. A frequência e diversidade de utilizações aumenta a probabilidade de exposição de animais não alvo, nomeadamente os animais de companhia, levando muitas vezes à intoxicação com apresentações agudas e um quadro clínico de emergência.

Para melhor compreensão desta intoxicação, realizou-se o estudo retrospectivo de uma amostra de conveniência, constituída por animais admitidos num Centro de Atendimento Médico Veterinário, com exposição conhecida ou suspeita a raticidas anticoagulantes. Dos 16 casos incluídos no estudo foram analisados os dados relativos às características dos animais, ao quadro clínico, terapêutica e sobrevivência.

Todos os animais da amostra eram canídeos, de várias faixas etárias, não havendo indício de predisposição de género ou raça. À admissão, 31,3% (n=5) dos canídeos apresentaram-se assintomáticos e 68,8% (n=11) tinham manifestações clínicas. Os sinais clínicos observados foram prostração (n=10), anorexia (n=8), hematoquézia (n=3), hematémese (n=3), melena (n=2), diarreia (n=2), estupor (n=1), epistáxis (n=1) e hematomas subcutâneos (n=1). Três dos animais manifestaram sinais de choque hipovolémico. Os tempos de coagulação (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada) estavam aumentados em todos os animais sintomáticos, apresentando 75% deles anemia, na maioria dos casos regenerativa, e 50% trombocitopenia. Dos animais que foram submetidos a exames imagiológicos (raio X e eco FAST) dois tinham derrame pleural.

Relativamente às abordagens terapêuticas, nos animais assintomáticos, esta consistiu essencialmente em procedimentos de descontaminação, enquanto nos animais com manifestação clínica foi instituída terapêutica específica, nomeadamente administração de hemoderivados e vitamina K1, e terapêutica sintomática de suporte, adaptada a cada caso. A taxa de sobrevivência foi de 85,7%, tendo-se comprovado que uma ação médica precoce nestes casos tem impacto no prognóstico, sendo que a fatalidade ocorreu com animais cujos donos protelaram a ida ao médico veterinário.

Futuramente, este estudo beneficiária de uma amostra a nível nacional, pretendendo-se sondar o impacto da utilização destes pesticidas e contribuir para um aumento do corpo de conhecimento no que diz respeito a esta temática.

**Palavras-chave:** Intoxicação, raticidas, anticoagulantes, vitamina k1, animais

## **Abstract**

### **CLINICAL APPROACH TO POISONING BY ANTICOAGULANT ROTICIDES IN COMPANION ANIMALS**

Rodenticide anticoagulants are widely used for management and control of rodent populations, both in domestic and professional applications. The frequency and diversity of uses increases the probability of exposure of non-target animals, namely companion animals, often leading to intoxication with acute presentations and an emergency clinical apresentation.

For a better understanding of this intoxication, a retrospective study was carried out of an admission sample, recognized by animals admitted to a Veterinary Medical Care Center, with known or suspected exposure to anticoagulant rodenticides. Of the 16 cases included in the study, data related to the characteristics of the animals, clinical and therapeutic status and survival were analyzed.

All the animals in the sample were dogs, of different age groups, with no evidence of gender or breed predisposition. Upon admission, 31.3% (n=5) of the dogs were asymptomatic and 68.8% (n=11) heard clinical manifestations. The clinical signs observed were prostration (n=10), anorexia (n=8), hematochezia (n=3), hematemesis (n=3), melena (n=2), diarrhea (n=2), stupor (n=1), epistaxis (n=1) and subcutaneous hematomas (n=1). Three of the animals showed signs of hypovolemic shock. Clotting times (prothrombin time and partial thromboplastin activation time) increased in all symptomatic animals, with 75% of them presenting anemia, in most cases regenerative, and 50% thrombocytopenia. Of the animals that underwent imaging tests (X-ray and FAST echo) two had pleural effusion.

With regard to therapeutic approaches, in asymptomatic animals, this essentially consists of decontamination procedures, while in animals with clinical manifestations specific therapy was instituted, like administration of blood products and vitamin K1, and supportive symptomatic therapy, adapted to each case. The survival rate was 85.7%, confirming that early medical action in these cases has an impact on the prognosis, with fatality occurring with animals whose owners delayed the visit to the veterinarian.

In the future, this study will benefit from a national sample, with the intention of probing the impact of the use of these pesticides and contributing to an increase in the body of knowledge regarding this topic.

**Key words:** Intoxication, rodenticides, anticoagulants, vitamin k1, animals

## Índice Geral

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice.....	vii
Índice de Figuras.....	ix
Índice de Gráficos.....	x
Índice de Tabelas.....	xi
Lista de Abreviaturas .....	xii
1. Relatório do estágio curricular .....	1
2. Revisão bibliográfica.....	4
2.1. Introdução.....	4
2.2. Raticidas anticoagulantes .....	4
2.3. Exposição de animais domésticos a raticidas anticoagulantes.....	6
2.4. Toxicodinamia.....	7
2.5. Toxicocinética .....	8
2.6. Sinais clínicos.....	9
2.7. Anamnese .....	11
2.8. Diagnóstico.....	12
2.8.1. Testes de avaliação da hemóstase.....	12
2.8.2. Testes de fibrinólise e fibrinogénio .....	14
2.8.3. Hemograma completo .....	14
2.8.4. Análise bioquímicas.....	15
2.8.5. Meios complementares de diagnóstico imagiológico.....	15
2.8.6. Análises Toxicológicas .....	16
2.8.7. Necrópsia .....	16
2.9. Tratamento .....	17
2.9.1. Doente intoxicado assintomático .....	17
2.9.2. Doente intoxicado sintomático .....	18
2.10. Prognóstico .....	22
2.11. Medidas de prevenção .....	23
3. Intoxicação por raticidas anticoagulantes.....	25
3.1. Introdução.....	25
3.2. Material e Métodos .....	25
3.3. Amostra .....	25

3.3.1.	Constituição da Amostra.....	25
3.3.2.	Constituição de grupos da amostra.....	26
3.3.3.	Dados recolhidos.....	26
3.4.	Análise de dados e apresentação de resultados.....	27
3.5.	Resultados.....	27
3.5.1.	Constituição da amostra.....	27
3.5.2.	Caraterização da amostra e inclusão nos grupos.....	28
3.5.3.	Informações derivadas da Anamnese.....	29
3.5.4.	Exame Físico.....	32
3.5.5.	Exames complementares de diagnóstico.....	33
1.1.2.	Hospitalização.....	36
1.1.3.	Terapêutica.....	36
1.1.4.	Seguimento e Desfecho.....	39
1.2.	Discussão.....	40
1.2.1.	Seleção da população-alvo e caraterização da amostra.....	40
1.2.2.	Informações derivadas da Anamnese.....	41
1.2.3.	Apresentação clínica.....	42
1.2.4.	Exames complementares de diagnóstico.....	44
1.2.5.	Hospitalização.....	46
1.2.6.	Tratamento.....	46
1.2.7.	Seguimento e Desfecho.....	49
1.3.	Limitações do estudo.....	50
1.4.	Conclusão.....	51
	Bibliografia.....	53

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Mecanismo de ação dos raticidas anticoagulantes (adaptado de Tran e King 2016) .....	8
<b>Figura 2.</b> Esquema ilustrativo das decisões após a exposição e impacto no desencadear dos efeitos .....	31

## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1.</b> Estágio Curricular - Carga horária em cada área funcional do hospital .....	1
<b>Gráfico 2.</b> Estágio Curricular – Frequência relativa da casuística observada, por espécies .....	1
<b>Gráfico 3.</b> Estágio Curricular – Frequência relativa de casos por especialidade .....	2
<b>Gráfico 4.</b> Frequências relativas de causa de intoxicações ocorridas no hospital VetOeiras (2013-2021).....	28
<b>Gráfico 5.</b> Frequência relativa da amostra em relação às condições de alojamento do animal.....	29
<b>Gráfico 6.</b> Frequência absoluta da distribuição anual dos casos .....	30
<b>Gráfico 7.</b> Frequência absoluta da distribuição sazonal dos casos.....	30

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Caracterização química dos raticidas anticoagulantes (adaptado de WHO 1995; Rattner e Mastrota 2018) .....	5
<b>Tabela 2.</b> Número de produtos raticidas anticoagulantes autorizados em Portugal, por composto (ECHA 2022) .....	6
<b>Tabela 3.</b> Dose Letal 50 de vários compostos dicumarínicos, exposição oral (adaptado de Rattner e Mastrota 2018) .....	9
<b>Tabela 4.</b> Dose de choque para cada tipo de fluido (adaptado de Davis et al 2013 e McBride 2017) .....	20
<b>Tabela 5.</b> Caracterização da amostra quanto à idade, género e raça .....	29
<b>Tabela 6.</b> Sinais clínicos registados à anamnese dos casos do grupo 2 .....	32
<b>Tabela 7.</b> Alterações encontradas ao exame físico nos casos da amostra .....	33
<b>Tabela 8.</b> Frequências relativas das alterações observadas no hemograma e respetivos casos (total n=12) .....	34
<b>Tabela 9.</b> Frequências relativas das alterações observadas nas análises bioquímicas e respetivos casos (total n=12) .....	35
<b>Tabela 10.</b> Terapêutica instituída aos animais assintomáticos (grupo 1).....	37
<b>Tabela 11.</b> Terapêutica instituída aos animais sintomáticos (grupo 2) .....	39

## Lista de Abreviaturas

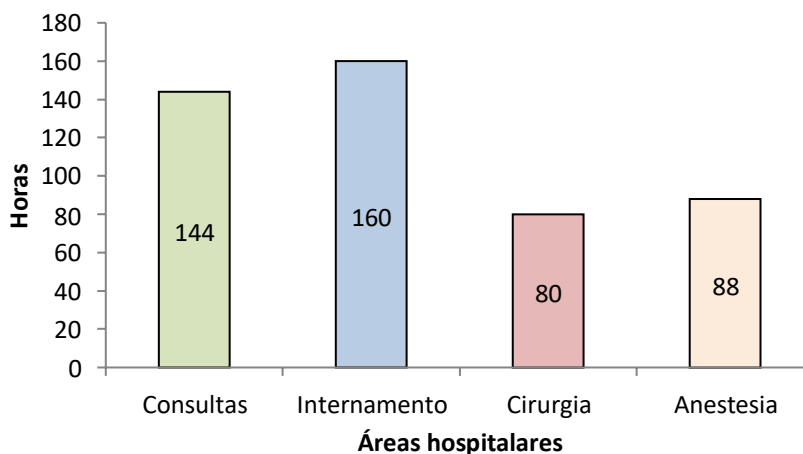
- ALP – Fosfatase alcalina sérica (do inglês *alkaline phosphatase*)
- ALT – Alanina aminotransferase (do inglês *alanine transaminase*)
- BID – *Bis in die*, (de doze em doze horas)
- BUN – Azoto ureico sanguíneo (do inglês *blood urea nitrogen*)
- CAMV – Centros de Atendimento Médico-Veterinário
- CID - Coagulação vascular disseminada (do inglês *disseminated intravascular coagulation*)
- DL<sub>50</sub> – Dose letal 50
- EPA – Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (do inglês *Environmental Protection Agency*)
- FAST – *Focused assessment with sonography for trauma*
- FC – Frequência cardíaca
- IM – Via intramuscular
- IV – Via endovenosa
- LR – Lactato de Ringer
- PAI1 – Inibidor do ativador de plasminogénio tipo 1 (do inglês *plasminogen activator inhibitor-1*)
- PDFs – Produtos de degradação da fibrina (do inglês *Fibrin degradation products*)
- PIVKA – Proteínas induzidas pela ausência da vitamina K (do inglês *Proteins Induced by Vitamin K Absence*)
- PO – *Per os*, (via oral)
- RA(s) – Raticida(s) anticoagulante(s)
- RM – Ressonância Magnética
- SADR – Sem alterações dignas de registo
- SC – Via subcutânea
- T1/2 – Meia-vida
- TC – Tomografia Computorizada
- TCA - Tempo de coagulação ativado
- TRC – Tempo de repleção capilar
- TP – Tempo de protrombina
- TT – Tempo de trombina
- TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada

## 1. Relatório do estágio curricular

O estágio do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado no Hospital VetOeiras, num período de 4 meses, de 6 de Setembro a 31 de Dezembro de 2021, perfazendo um total de 743 horas.

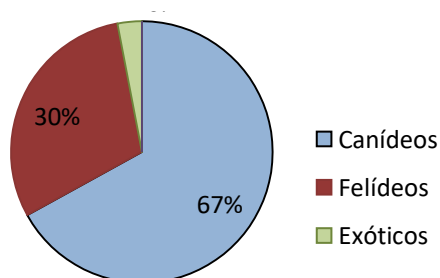
Foi adotado um horário com regime rotativo pelas várias áreas do hospital, de forma a acompanhar uma maior variedade de casos e procedimentos hospitalares, sempre com o supervisionamento e auxílio dos médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares. As diferentes áreas incluíram, serviço de consultas, cirurgia, anestesiologia e internamento. As horas despendidas em cada serviço encontram-se representadas no gráfico 1. Foram ainda realizadas um total de 196 horas em noites semanais, 60 horas nos fins-de-semanas e 15h nos feriados.

**Gráfico 1. Estágio Curricular - Carga horária em cada área funcional do hospital**



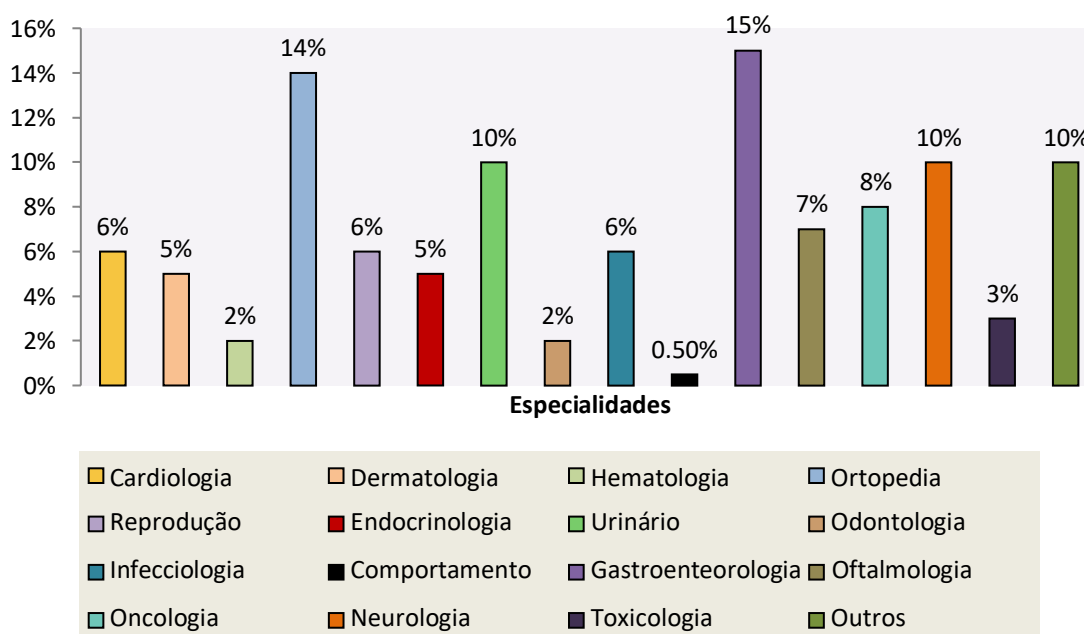
No VetOeiras a casuística observada abrangeu felídeos, canídeos e alguns animais exóticos, como pequenos mamíferos e aves, sendo que a distribuição percentual de casos observados em cada espécie se encontra representada no gráfico 2.

**Gráfico 2. Estágio Curricular – Frequência relativa da casuística observada, por espécies**



No serviço de consultas foram acompanhados casos bastante diversos, sendo que os mais frequentes foram das áreas da gastroenterologia, ortopedia, neurologia e nefrologia. Embora com menor frequência foram também acompanhados casos do foro da cardiologia, dermatologia, comportamento, odontologia, endocrinologia, entre outras, como se encontra representado no gráfico 3.

**Gráfico 3. Estágio Curricular – Frequência relativa de casos por especialidade**



Foi possível acompanhar todo o processo, desde a chegada do animal ao hospital, anamnese, exame físico, auxílio na contenção e colheita de amostras biológicas, realização de análises sanguíneas e outros exames complementares, com posterior discussão de possíveis diagnósticos diferenciados e qual a melhor terapêutica a instituir.

O hospital tem ao seu dispor diversos meios complementares de diagnóstico imagiológico, tendo sido possível assistir a ecografias, ecocardiografias, endoscopias, exames radiológicos e tomografias computadorizadas (TC), com posterior interpretação das imagens obtidas. Para além de assistir à execução dos exames, a estagiária ajudou na contenção dos animais e para a realização das tomografias computadorizadas (TC) auxiliou na sua preparação.

No internamento foram efetuadas as monitorizações diárias dos doentes, preparação e administração de fármacos, cálculo de taxas de fluidoterapia, cateterização e colheita de amostras biológicas, algaliação dos animais, desinfeção de feridas e realização de pensos, alimentação e higienização dos animais, desinfeção

das instalações e discussão e integração nos casos dos vários internados, no início de cada passagem de turno.

Na área de cirurgia e anestesia foi possível efetuar a admissão dos animais no hospital, cateterização e colheita de sangue para realização de análises pré-cirúrgicas, discussão de qual o melhor plano anestésico a adotar em cada caso, preparação e administração de fármacos, intubação endotraqueal, tricotomia e assepsia da zona a operar e preparação do animal no campo operatório. No bloco cirúrgico a estagiária desempenhou alternadamente as tarefas de ajudante de cirurgião e anestesista, assistindo de perto a todo o procedimento efetuado, bem como desenvolveu competências na área de monitorização anestésica e na tomada de decisões a adotar perante cada caso. Foi dada ainda a oportunidade de realizar esterilizações de felídeos machos sob vigilância e orientação do médico responsável.

Após cada cirurgia fez-se acompanhamento do animal até à área de internamento e sua monitorização, participando ainda na comunicação aos detentores/clientes do término da cirurgia e da marcação da alta hospitalar.

Em contexto de urgência a estagiária teve oportunidade de presenciar alguns casos de convulsões, paragens respiratórias, piómetras, cetoacidoses diabéticas, septicémias, torções gástricas, intoxicações, golpes de calor, hipotermias e traumas provocados por ataques de animais. Nesse sentido, foram desenvolvidas competências práticas e teóricas das medidas a adotar nos diferentes casos de urgência.

## **2. Revisão bibliográfica**

### **2.1. Introdução**

Os roedores têm impacto relevante nas atividades humanas. Este impacto traduz-se, em prejuízos nas atividades agrícolas, na higiene alimentar e na transmissão de doenças a seres humanos e a outros animais. Deve ainda incluir-se os danos causados pelos roedores em bens, instalações e infraestruturas. O Homem, na tentativa de minimizar os efeitos negativos da atividade destes animais, recorre a estratégias de manejo e controle das populações que, nas situações enumeradas, são considerados pragas. Uma das práticas comuns é o uso de raticidas (Jacob e Buckle 2018).

Atualmente, os raticidas mais vulgarmente usados são os anticoagulantes, do grupo dos dicumarínicos, sobretudo quando é necessária uma ação em larga escala, uma vez que, a maioria das alternativas existentes, demonstram ser menos adequadas no que diz respeito ao custo, facilidade de utilização, eficácia e disponibilidade de um antídoto para reverter o seu efeito (Jacob e Buckle 2018; EPA 2021). Apesar de existirem outras substâncias raticidas disponíveis, nomeadamente, a brometalina, o colecalciferol e o fosforeto de zinco, a realidade em Portugal é ligeiramente diferente, sendo que, destes últimos, o único que está autorizado para uso é o colecalciferol, potenciando ainda mais o recurso aos anticoagulantes (EPA 2021; ECHA 2022).

Como outros pesticidas, estes compostos não são específicos, pelo que representam um perigo para espécies não-alvo, seja por exposição accidental, maliciosa ou indireta, esta última por ingestão de animais intoxicados (Fisher et al. 2004; Brakes e Smith 2005).

Como consequência do uso generalizado e sistemático dos raticidas anticoagulantes (RAs), a intoxicação devida à exposição a estes compostos começou a ser uma emergência frequente na clínica de animais de companhia (Madsen 2010), sendo por isso de extrema importância saber atuar perante estes casos e adotar medidas que minimizem o risco de exposição, pelo que a presente dissertação irá centrar-se exclusivamente no envenenamento por RAs.

### **2.2. Raticidas anticoagulantes**

Com base na sua estrutura química, os RAs podem ser agrupados em duas categorias distintas, hidroxycumarinas e indandionas, apesar dos seus mecanismos de ação serem semelhantes. Podem ainda ser classificados como anticoagulantes de primeira e segunda geração (WHO 1995).

A varfarina foi o primeiro composto amplamente comercializado como RA, contudo verificou-se o aparecimento de tolerância, possivelmente devido à exposição e uso contínuo, o que levou ao desenvolvimento de anticoagulantes chamados de segunda geração (Hadler e Buckle 1992). Entre as características diferenciadoras dos da primeira geração pode apontar-se serem mais palatáveis para roedores, mais eficazes, de ação mais rápida e efeito mais prolongado (DeClementi and Sobczak 2018). Requerem apenas uma única exposição para causar a morte nas espécies alvo, ao contrário do que se verifica com os de primeira geração, em que são necessárias várias exposições para obter o mesmo efeito (Hadler e Buckle 1992). No entanto, sendo inespecífico, a sua maior eficácia contra roedores, implica também um perigo maior para as espécies não-alvo (Murphy e Talcott 2012).

Na tabela 1 apresentam-se os vários RAs, agrupados de acordo com as suas características.

**Tabela 1. Caracterização química dos raticidas anticoagulantes (adaptado de WHO 1995; Rattner e Mastrota 2018).**

Hidroxicumarinas de primeira geração	Hidroxicumarinas de segunda geração	Derivados de Indandiona
Varfarina Coumacloro Coumafuril Coumatetralil	Brodifacum Bromadiolona Difenacum Difetialona Flocoumafeno	Clorofacinona Difacinona Pindone Valone

Todos os RAs atualmente no mercado são formulados como iscos palatáveis para serem ingeridos por roedores (Horak et al. 2018). Na sua maioria, são compostos por grãos de cereais transformados em blocos compactos ou em granulados, tendo ainda na sua composição agentes de ligação, aromatizantes, dissuasores para as espécies não-alvo e corantes azuis, verdes ou vermelhos (Watt et al. 2005; Horak et al. 2018). Podem ser ainda encontrados na forma de pastas, pós de rastreamento ou blocos de cera (Watt et al. 2005).

Tendo em conta a potência, a concentração da substância ativa nos iscos varia, sendo tipicamente de 0,02 a 0,05 g/kg para RAs de segunda geração e 0,25 a 0,5 g/kg para RAs de primeira geração (Horak et al. 2018).

Consoante seja um ambiente urbano ou agrícola, os métodos de aplicação destes pesticidas variam significativamente, bem como o tipo de utilizadores, podendo ser usados por não profissionais, profissionais de controlo de pragas ou outras entidades envolvidas na manutenção de instalações, agricultores, entre outros. Tendo em conta o tipo de utilizador, a experiência no uso destes compostos com segurança e

eficácia difere consideravelmente, pelo que os produtos disponibilizados a cada um, desejavelmente, deveriam ser adequados ao seu perfil (Jacob e Buckle 2018).

Nesse sentido, nos Estados Unidos da América, desde 2008 que a Agência de Proteção Ambiental (EPA) reforçou algumas medidas para reduzir o risco associado à utilização destes compostos, condicionando a venda para uso doméstico de produtos que contenham os anticoagulantes de segunda geração, brodifacum, bromadiolona, difenacum e difetialona, sendo apenas autorizados para profissionais de controlo de pragas (EPA 2021). Contudo, em Portugal a utilização de produtos que contêm estas substâncias ativas continua a ser permitida para a população em geral (ECHA 2022).

Na tabela 2 apresentam-se o número de produtos RAs por composto atualmente autorizados em Portugal, quer para uso profissional, como para uso não profissional.

**Tabela 2. Número de produtos raticidas anticoagulantes autorizados em Portugal, por composto (ECHA 2022).**

Raticidas anticoagulantes	Número de produtos RAs para uso profissional	Número de produtos RAs para uso não profissional
Bromadiolona	30	20
Brodifacum	31	25
Coumatetralia	3	0
Difenacum	32	8
Difetialona	4	3
Floucomafeno	1	0

### **2.3. Exposição de animais domésticos a raticidas anticoagulantes**

Os animais domésticos podem, acidentalmente, entrar em contacto com iscos de RAs, uma vez que a natureza frequentemente comensal das pragas de roedores implica que os raticidas sejam, na maioria das vezes, aplicados em locais onde é possível ocorrer exposição dos animais domésticos, mas também dos seres humanos (Hadler e Buckle 1992). Podem surgir ainda casos em que essa exposição foi intencional, sendo que, nesta situação, a maioria das fatalidades e síndromes clínicas graves advêm de intoxicações por anticoagulantes de segunda geração (WHO 1995; Murphy e Talcott 2012).

Este tipo de intoxicações são mais frequentes em cães, comparativamente com gatos e outros animais domésticos (Vandenbrouckel et al. 2008; Berny et al. 2010), sendo que os gatos são mais resistentes aos efeitos dos RAs e raramente desenvolvem intoxicação (Lee 2017). É ainda de notar que o risco de desenvolver intoxicação pode estar aumentado em animais muito jovens ou animais idosos (Means 2004). Segundo Murphy (2016), não há predisposição de género ou raça neste tipo de intoxicações.

A principal causa de envenenamento de animais domésticos está relacionada com o consumo direto de iscos de RAs, contudo, também podem ocorrer intoxicações secundárias devido ao consumo de roedores intoxicados (Rached et al. 2020), embora seja incomum confirmarem-se casos deste tipo, presumivelmente devido ao “efeito de diluição” nos animais que ingerem o isco (Murphy e Talcott 2012).

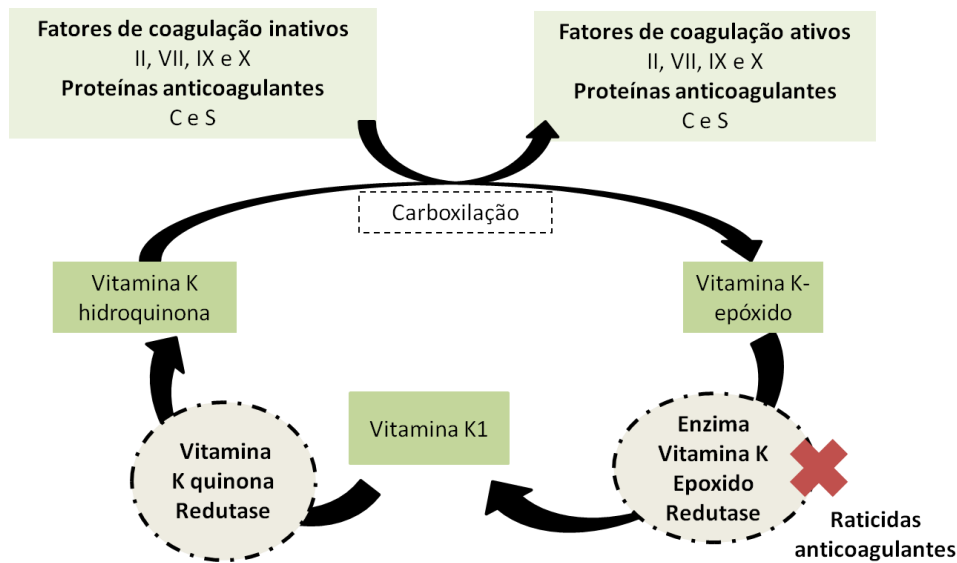
Ainda que a utilização de RAs constitua um risco para animais domésticos, o facto de terem um modo de ação lento e existir um antídoto que atenua a sua ação, a vitamina K1, torna a sua utilização preferível à de outros compostos, dado que, perante uma exposição acidental por espécies não-alvo, é possível recorrer a um tratamento específico fácil e eficaz (Hadler e Buckle 1992; Jacob e Buckle 2018).

## **2.4. Toxicodinamia**

Os RAs atuam como antagonistas da vitamina K (WHO 1995). No fígado, esta funciona como um cofator na conversão metabólica dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, e das proteínas anticoagulantes C e S, nas suas formas ativas, desempenhando um papel importante na hemostasia (Greer 2010; Proulx e Otto 2012).

Na cascata de coagulação, a formação do coágulo está dependente desse processo de ativação, para que os fatores de coagulação tenham a capacidade de se ligar a iões de cálcio (Murphy 2018). Para esse efeito acontecer é necessário que os resíduos glutamil dos fatores de coagulação sejam convertidos em resíduos de ácido gama-carboxiglutâmico, por um processo de carboxilação que requer a presença da vitamina K (Greer 2010).

Concomitantemente a esta reação, a forma ativa da vitamina K, vitamina K hidroquinona, é oxidada num metabolito inativo, a vitamina K-epóxido (Greer 2010). Parte desta é excretada, mas a maioria é reativada em vitamina K1 (quinona), pela enzima vitamina K epóxido redutase (Hadler e Buckle 1992; Greer 2010). Esta é ainda reduzida novamente para vitamina K hidroquinona, pela vitamina K quinona redutase, permitindo dessa forma que haja uma reciclagem constante da vitamina K, conforme ilustra a figura 1 (Greer 2010).



**Figura 1. Mecanismo de ação dos raticidas anticoagulantes (adaptado de Tran e King 2016).**

Os RAs bloqueiam a enzima vitamina K epóxido redutase, o que contribui para uma rápida depleção das reservas de vitamina K, levando a que as concentrações sanguíneas dos fatores de coagulação funcionais VII, IX, X e II diminuam com base nas suas meias-vidas, que no cão são 6,2, 13,9, 16,5 e 41 horas, respectivamente, originando dessa forma uma coagulopatia (Mount 1988).

Por sua vez, os precursores dos fatores de coagulação não carboxilados ficam acumulados no fígado e mais tarde podem mesmo entrar na circulação sistêmica. Essas proteínas são chamadas de PIVKA (Proteínas Induzidas pela Ausência da Vitamina K) e uma vez em circulação não podem ser carboxiladas para formar as proteínas de coagulação funcionais (Mount 1988).

## 2.5. Toxicocinética

Os RAs são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal e cerca de 12 horas após exposição, geralmente, são atingidos os níveis plasmáticos máximos (Madsen 2010). Após a absorção, os compostos anticoagulantes entram na circulação sanguínea, sendo metabolizados no fígado (Horak et al. 2018). A meia-vida (T1/2) varia muito entre as várias substâncias ativas e diferentes espécies animais, sendo que os RAs de segunda geração têm um T1/2 mais longo do que os de primeira geração, devido à sua grande lipossolubilidade e maior afinidade para as enzimas hepáticas, levando a uma maior acumulação e persistência (Means 2004; Tran e King 2016; Murphy 2018). Para além da meia-vida mais longa, considera-se que a maior potência de ação dos RAs de segunda geração possa estar também associada quer a

uma maior afinidade para a enzima vitamina K1 epóxido redutase quer à capacidade de inibir o ciclo da vitamina K em mais do que um ponto (Murphy 2018). Alguns podem sofrer recirculação entero-hepática do composto original não metabolizado, como é o caso do brodifacum (Horak et al. 2018).

A excreção é dependente do composto, podendo ser excretado na sua forma original ou em metabólitos. Alguns RAs de segunda geração, como brodifacum e flocoumafen, parecem sofrer relativamente pouca biotransformação, pelo que são excretados nas fezes, em grande parte, como composto original inalterado. Pelo contrário, os anticoagulantes de primeira geração sofrem uma metabolização mais extensa, podendo verificar-se a presença de vários metabolitos na urina (Horak et al. 2018).

Na tabela 3 apresentam-se os valores de DL<sub>50</sub> para alguns dos RAs em canídeos e felídeos.

**Tabela 3. Dose Letal 50 de vários compostos dicumarínicos, exposição oral (adaptado de Rattner e Mastrota 2018)**

Rodenticidas	DL <sub>50</sub> canídeos	DL <sub>50</sub> felídeos
Warfarina	20-300 mg/kg	2,5-40 mg/kg
Clorofacinona	50-100 mg/kg	NR
Difacinona	0,88-7,5 mg/kg	5-15 mg/kg
Pindona	75-100 mg/kg	NR
Brodifacum	0,25-3,5 mg/kg	~25 mg/kg
Bromadiolona	6-11 mg/kg	>25 mg/kg
Difenacum	>50 mg/kg	>100 mg/kg
Difetialona	4-11,8 mg/kg	>16 mg/kg
Flocoumafeno	0,075-0,25 mg/kg	>10 mg/kg

NR – Não Registrado

## 2.6. Sinais clínicos

Nas primeiras 36 a 72 horas após a exposição ao RA, o animal está clinicamente normal, podendo o aparecimento dos primeiros sintomas surgir apenas 3 a 5 dias depois, devido ao lento esgotamento dos fatores de coagulação. Em animais com doenças subjacentes, como doença hepática ou distúrbios hemorrágicos preexistentes, a depleção dos fatores de coagulação pode ocorrer mais cedo, surgindo hemorragias em 24 a 48 horas após a exposição (DeClementi and Sobczak 2018).

Os sinais clínicos são bastante diversificados, mas todos são consequências das hemorragias, que podem ter origem em qualquer parte do corpo, podendo afetar vários sistemas (Murphy e Talcott 2012; Bullock e Lynch 2019). Frequentemente os animais apresentam apenas sinais inespecíficos como dispneia, letargia, fraqueza ou anorexia, sem a evidência de qualquer hemorragia externa (DeClementi and Sobczak 2018; Murphy 2018; Stroope et al. 2022).

Os locais de eleição para a ocorrência das hemorragias são as cavidades, surgindo tipicamente nos espaços peritoneal, retroperitoneal, pericárdico, pleural e mediastinal (Proulx e Otto 2012; Thomer e Beer 2018), sendo o tórax o local mais comum nos canídeos (Couto 2020).

A hemorragia peritoneal pode causar distensão abdominal que, conseqüentemente, pode ser acompanhada por um aumento da frequência respiratória, devido ao aumento da pressão no diafragma. Por vezes, quando a hemorragia é abundante, pode sentir-se o fluido à palpação abdominal (Proulx e Otto 2012). A hemorragia no espaço pleural, por sua vez, leva a um padrão respiratório curto e superficial. Já a presença de um hemopericárdio pode conduzir a uma taquicardia e pulso paradoxal (Proulx e Otto 2012). Em ambos os casos, à auscultação torácica pode verificar-se a ausência de sons pulmonares e cardíacos, respetivamente (Waddell et al. 2013).

No trato respiratório, epistáxis, hemoptise, tosse, hemorragia orolaríngea com obstrução das vias aéreas superiores, hematoma peritrapeal e hemorragia do parênquima pulmonar são algumas das conseqüências da intoxicação por RAs (Duffy 2018; Rached et al. 2020). A hemorragia do parênquima pulmonar geralmente causa taquipneia, taquicardia e dispneia (Proulx e Otto 2012). À auscultação, os sons respiratórios podem ser normais, ou encontrarem-se aumentados, podendo ainda ser audíveis crepitações (Proulx e Otto 2012).

Outros sinais clínicos que também podem ser observados incluem, hematoquémia, melena e hematémese, em resultado de hemorragias no trato digestivo (Rached et al. 2020). Por sua vez, o sangramento do trato urogenital pode ser reconhecido pela presença de hematúria e corrimento vaginal hemorrágico (Proulx e Otto 2012).

Hemorragias no cérebro ou na medula espinhal também podem surgir e resultar em distúrbios graves do sistema nervoso central, parestesia, paralisia, convulsões, ou morte súbita (DeClementi and Sobczak 2018).

A hemartrose pode originar sinais como claudicação, tumefação das articulações e anomalias da marcha (Proulx e Otto 2012).

Por vezes, podem ainda ser visíveis, hematomas extensos na pele, principalmente em áreas de atrito, como axila ou virilha, petéquias e sangramento gengival (Proulx e Otto 2012; Bates 2016; Couto 2020).

Por fim, dependendo do volume ou da velocidade da hemorragia, os animais podem entrar em choque hipovolémico (Proulx e Otto 2012), que, se não for reconhecido e tratado prontamente, pode levar a uma falência multiorgânica e à morte, devido à diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos (Moore and Murtaugh 2001;

Llewellyn et al. 2020). Numa fase inicial e compensatória, a diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco resulta na ativação de um conjunto de respostas fisiológicas na tentativa de aumentar o volume sanguíneo circulante, podendo originar sinais clínicos subtis, como taquicardia e taquipneia (Moore and Murtaugh 2001; Llewellyn et al. 2020). À medida que o choque progride podem ser observados sinais adicionais, como membranas mucosas pálidas, tempo de repleção capilar prolongado e pulso fraco, bem como extremidades frias devido ao aumento da vasoconstrição (Moore and Murtaugh 2001; Rieser 2017). Num estado mais avançado o animal pode ficar bradicárdico, comatoso e com hipotermia acentuada (Moore and Murtaugh 2001; Rieser 2017).

## **2.7. Anamnese**

Pode ser bastante desafiador obter uma história clínica clara nestes casos, uma vez que na maioria das situações o animal teve acesso aos RAs sem ser observado (Mount 1988; Khan 2017).

Nos casos em que não existe uma história de exposição, a intoxicação deve ser deduzida pela apresentação de sinais clínicos típicos e deve ser obtida uma história clínica completa, para diferenciar uma situação de intoxicação de uma outra possível doença (Khan 2017; Murphy 2018).

Informações iniciais sobre, a presença de outros animais no domicílio, quais os sinais clínicos previamente observados e o seu início, número de animais afetados, quais as condições de alojamento do animal (interior, exterior, zona urbana ou rural, ambiente industrial) e ainda, se o animal frequenta regularmente locais abertos sem vigilância, como pastagens, jardins ou parques, devem ser questionadas (Russo et al. 2013; Khan 2017).

Adicionalmente, na tentativa de obter o maior número de informações que ajudem o médico veterinário a direcionar o diagnóstico, o dono deve ser ainda inquirido sobre um possível acesso a medicamentos no ambiente do animal, bem como da presença ou uso recente de produtos químicos (inseticidas, herbicidas, raticidas) na casa/quintal (Khan 2017).

Na presença de hemorragias espontâneas ou excessivas, devem ser feitas algumas questões adicionais, para que possam ser excluídas outras possíveis causas de coagulopatia, sendo importante perceber-se, se o presente episódio de hemorragia já tinha ocorrido anteriormente, se o animal passou por algum procedimento cirúrgico, se algum companheiro de ninhada tem sinais clínicos semelhantes, se o animal foi vacinado recentemente com vacinas vivas modificadas, se está atualmente a ser medicado com algum fármaco que possa causar trombocitopenia ou disfunção

plaquetária, ou se de facto o animal teve ou pode ter tido contacto com raticidas anticoagulantes (Couto 2020).

Se por outro lado, a ingestão de RAs for relatada pelos proprietários, o clínico deve procurar saber, aproximadamente, quando ocorreu a exposição, o nome comercial, nome genérico do produto e qual a quantidade estimada de ingestão (Murphy e Talcott 2012; Russo et al.2013). Sempre que possível, seria importante que os donos trouxessem consigo a embalagem original dos RAs, para poder identificar a substancia ativa e dessa forma poder instituir o tratamento mais adequado (Murphy e Talcott 2012).

## **2.8. Diagnóstico**

O diagnóstico preciso é crucial para fazer uma correta abordagem a um possível caso de envenenamento por RAs (Murphy e Talcott 2012). Este deve ter por base uma história completa do caso, com possível relato de exposição, sinais clínicos compatíveis e resultados laboratoriais que indicam coagulopatia (DeClementi and Sobczak 2018).

Na presença de um animal com um distúrbio hemorrágico espontâneo sem causa aparente, é importante diferenciar clinicamente a intoxicação de outras possíveis causas como, deficiências plaquetárias e/ou defeitos funcionais, doença de von Willebrand, deficiências de fatores congénitas, coagulação vascular disseminada (CID) e doença hepática (Murphy e Talcott 2012; Couto 2020).

Nesse sentido, a realização de testes simples que permitem a avaliação clínico-patológica do sistema hemostático, podem ser usados como uma primeira abordagem, na tentativa de diminuir o número de diagnósticos diferenciais e eventualmente chegar a um diagnóstico clínico (Couto 2020).

### **2.8.1. Testes de avaliação da hemóstase**

#### **2.8.1.1. Testes de coagulação**

Quando há suspeita de intoxicação por RAs, os testes de coagulação são os exames mais importantes a serem realizados, e incluem o tempo de protrombina (TP), o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e o tempo de coagulação ativado (TCA) (Mount 1988).

##### **2.8.1.1.1. Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado**

O TP avalia sobretudo a via extrínseca (Fator VII), enquanto o TTPa avalia principalmente a via intrínseca (Fatores VIII, IX, XI e XII). Ambos os testes avaliam

também a via comum (Fator I [fibrinogénio], II [protrombina], V e X) (Winter et al. 2017).

Uma vez que o fator VII tem a meia-vida mais curta dentro dos vários fatores de coagulação dependentes de vitamina K1, o TP permite um diagnóstico precoce em casos de intoxicação por RAs, podendo estar aumentada nas primeiras 24 a 36 horas, e muitas vezes até antes do sangramento espontâneo se tornar evidente (Duffy 2018; Murphy 2018; Couto 2020).

Por sua vez, o TTPa é comumente usado em conjunto com o TP e geralmente, encontra-se aumentado 48 a 96 horas após a exposição aos RAs (Duffy 2018; Murphy 2018).

Para a realização destes dois testes são usados rotineiramente testes rápidos (testes “*Point of Care*”), que permitem a sua realização com um pequeno volume de sangue (Winter et al. 2017).

#### **2.8.1.1.2. Tempo de coagulação ativado**

O TCA é um teste de fácil execução que reflete as vias de coagulação intrínseca e comum e as alterações são, por norma, semelhantes às alterações no TTPa (Herring e McMichael 2012; Proulx e Otto 2012). Geralmente, só se torna prolongado quando um dos fatores de coagulação medidos está abaixo de 10% do normal ou quando múltiplos fatores estão significativamente diminuídos, sendo por isso o último teste de coagulação em que se verifica um prolongamento anormal (Silverstein e Kellett-Gregory 2010; Duffy 2018).

Uma vez que em ambiente de CAMV estão disponíveis testes rápidos (testes “*Point of Care*”), atualmente este teste raramente é feito (Couto 2020).

#### **2.8.1.2. Teste PIVKA**

Este teste é bastante semelhante ao teste TP, revelando-se mais sensível ao apresentar-se elevado cerca de 12 horas após a exposição a RAs (Mount et al. 2003; Rached 2020). Contudo, a maior disponibilidade do teste TP contribui para que o teste PIVKA seja pouco utilizado como ferramenta diagnóstica (Rached 2020). Um estudo feito por Rozanski et al. (1999), comprovou ainda, que o aumento dos níveis de PIVKA também se pode verificar noutros casos, como doença hepática, anemia hemolítica imunomediada, deficiência hereditária do fator VII e outras coagulopatias adquiridas, não sendo, por isso, específico para antagonismo ou deficiência de vitamina k.

## **2.8.2. Testes de fibrinólise e fibrinogénio**

### **2.8.2.1. Produtos de degradação da fibrina e D-dímeros**

Os produtos de degradação da fibrina (PDFs) e os D-dímeros circulantes surgem a partir da degradação do fibrinogénio ou fibrina, nas suas formas solúveis e insolúveis reticuladas, ou somente reticuladas insolúveis, respetivamente (Silverstein e Kellett-Gregory 2010). A determinação da sua concentração sanguínea pode ser realizada com os testes de aglutinação de látex comercialmente disponíveis (Couto 2020).

Mais de metade dos canídeos com hemorragias causadas por RAs é positiva ao teste PDFs (Couto 2020). O mecanismo é desconhecido, mas acredita-se que os RAs permitam a fibrinólise ao inibir a produção do inibidor do ativador de plasminogénio tipo 1 (PA1), que naturalmente impede a fibrinólise (Brooks e Catalfamo 2013; Couto 2020).

### **2.8.2.2. Tempo de trombina**

O tempo de trombina (TT) avalia a conversão de fibrinogénio em fibrina, ao medir o tempo de formação do coágulo e pode ser útil para eliminar como diferencial casos de hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia (Proulx e Otto 2012; Winter et al. 2017).

Este teste não é afetado pelos RAs, pelo que a presença de PT e aPTT muito prolongados, acompanhados de um TT normal é altamente sugestivo de intoxicação por RAs (Khon et al. 2003).

## **2.8.3. Hemograma completo**

Em casos de intoxicação por RAs, geralmente verifica-se no hemograma completo a presença de anemia leve a grave, devido à perda de sangue (Proulx e Otto 2012). É tipicamente regenerativa, contudo, numa fase inicial, também pode ser observada uma anemia sem elevado índice de reticulócitos, uma vez que após um episódio agudo de perda de sangue, são necessárias aproximadamente 48 a 96 horas para a formação de reticulócitos suficientes que resultem em regeneração (Mount 1988; Couto 2020).

Pode também estar presente uma leve trombocitopenia, presumivelmente devido a grande utilização de plaquetas, em resposta à presença de uma hemorragia prolongada (Couto 2020).

#### **2.8.4. Análise bioquímicas**

Em casos de intoxicação por RAs, os painéis bioquímicos provavelmente apresentarão alterações inespecíficas, tais como, pan-hipoproteïnemia em resultado da hemorragia aguda, e em pacientes com hemorragia gastrointestinal também se poderá verificar um aumento do azoto ureico sanguíneo (BUN) (Valchev 2008; Murphy e Talcott 2012; Proulx e Otto 2012). Elevação na atividade da fosfatase alcalina (ALP) e da alanina aminotransferase (ALT) também foram relatadas em alguns casos, segundo Valchev (2008).

#### **2.8.5. Meios complementares de diagnóstico imagiológico**

Exames radiológicos ou ultrassonografia torácica ou abdominal podem ser vantajosos para a identificação do local da hemorragia (Murphy e Talcott 2012).

##### **2.8.5.1. Exame radiológico**

Os RAs podem causar uma variedade de alterações radiográficas intratorácicas, devido à acumulação de líquido no espaço pleural, no parênquima pulmonar e/ou nos tecidos moles do mediastino (Berry et al. 1993). A presença de derrame pleural, geralmente, dependendo do tamanho do animal, torna-se visível após a acumulação de cerca de 50 a 100 mL de sangue (Hawkins 2020). Em derrames pequenos podem ser visualizadas linhas de fissura pleural, mas à medida que o líquido se acumula, pode ser observada uma retração dos lobos pulmonares, tornando os bordos arredondados (Hawkins 2020). Os limites do coração e do diafragma ficam igualmente indefinidos e pode verificar-se um aumento da opacificação pulmonar (Murphy e Talcott 2012; Hawkins 2020). Os pulmões ao flutuarem o fluido, podem causar um deslocamento dorsal da traqueia (Hawkins 2020).

Por sua vez, o derrame pericárdico pode ser observado à radiografia tipicamente como uma cardiomegalia globóide, com margens cardíacas nítidas, contudo este exame imagiológico é pouco sensível e inespecífico para diagnosticar derrame pericárdico (MacDonald 2017).

Outros achados prováveis são a perda de detalhes abdominais ou retroperitoneais (Murphy e Talcott 2012).

##### **2.8.5.2. Ultrassonografia**

Em contexto de emergência, a ultrassonografia, conhecida por *Focused assessment with sonography for trauma* (FAST), pode também ser usada para a pesquisa de fluido, tanto na cavidade abdominal como torácica, apresentando a vantagem de poder ser executada de forma rápida e não invasiva, requerendo de uma contenção mínima do animal, possibilitando a realização concomitante de outras

intervenções (Lisciandro 2011). Este meio de diagnóstico pode permitir a detecção de derrame pleural e pericárdico e em comparação ao exame radiológico, é mais sensível para detetar pequenas quantidades de líquido abdominal (Hawkins 2020).

### **2.8.6. Análises Toxicológicas**

O diagnóstico etiológico realiza-se através de análises toxicológicas, utilizando técnicas de cromatografia planar em camada fina ou líquida de alta eficiência (Tasheva et al. 1995; Proulx e Otto 2012). Estão disponíveis em vários laboratórios e podem ser utilizadas para identificar e/ou quantificar RAs específicos em matrizes biológicas, nomeadamente, sangue, conteúdo gástrico, fígado e iscos, permitindo dessa forma confirmar a exposição e auxiliar quer na terapêutica quer no prognóstico (Murphy e Talcott 2012; Russo et al. 2013).

No entanto, como não são análises de execução rápida, os resultados demoram vários dias a estar disponíveis, e portanto a sua utilidade imediata é limitada num cenário de emergência (Murphy e Talcott 2012). Adicionalmente o seu custo mais elevado, torna a sua realização mais frequente em casos que possam envolver investigação criminal (Madsen 2010). Assim, os testes de diagnóstico indireto vulgarmente usados em CAMV serão mais úteis para descartar ou confirmar uma suspeita, permitindo aos médicos veterinários não atrasar o início do tratamento enquanto aguardam a confirmação do xenobiótico envolvido (Murphy e Talcott 2012; Khan 2017).

### **2.8.7. Necrópsia**

Nos casos em que o animal é encontrado morto ou ocorre uma morte súbita, levando à suspeita de uma possível intoxicação, a necrópsia deve ser realizada. Esta pode permitir verificar se as alterações observadas nos diversos tecidos possibilitam confirmar ou infirmar a suspeita do clínico e/ou do proprietário, bem como a colheita de amostras, para análise toxicológica (Russo et al. 2013).

Em canídeos e felídeos com história de ingestão de RAs, na necrópsia pode ser observada diátese hemorrágica generalizada ou hemorragia de áreas vitais, podendo ser observada a presença de derrame pleural, derrame pericárdico, hemoperitoneu, edema pulmonar, hemorragia pulmonar ou hemorragia intratraqueal (Mount 1988; Murphy 2018).

## **2.9. Tratamento**

O tipo de tratamento que se adota numa abordagem a uma intoxicação por RAs depende do tempo que medeia entre a ingestão e a apresentação num CAMV e da presença de sinais clínicos de coagulopatia (Madsen 2010).

### **2.9.1. Doente intoxicado assintomático**

Os iscos de raticidas podem permanecer no estômago do animal por algum tempo, pelo que, se a ingestão ocorreu entre 2 a 4 horas, poderão ser adotados procedimentos que levem à evacuação do conteúdo gástrico (emése) ou à adsorção do composto, tornando-o indisponível para ser absorvido no trato gastrointestinal, desde que o doente não tenha nenhuma comorbidade subjacente que torne estas práticas contraindicadas (Madsen 2010; DeClementi and Sobczak 2018). Se o animal tiver ingerido RAs, no vômito poderão ser evidentes grânulos verdes ou turquesas (Duffy 2018).

#### **2.9.1.1. Eméticos**

Para a indução do vômito em canídeos a apomorfina é geralmente o fármaco de escolha devido ao seu rápido início de ação e à possibilidade de, se necessário, se reverter o seu efeito (Peterson 2012). A apomorfina é administrada na posologia de 0,2 mg/kg por via subcutânea e o vômito geralmente ocorre no máximo em 10 minutos (Allerton 2020). Este medicamento não é recomendado para felídeos, sendo a xilazina a opção de escolha para estes animais, numa posologia de 0,6 mg/kg por via intramuscular ou 1 mg/kg por via subcutânea (Allerton 2020).

O peróxido de hidrogénio (3%) atua como emético ao provocar irritação gástrica e pode ser uma alternativa, devido ao seu baixo custo e disponibilidade, se o procedimento for efetuado pelo detentor. Contudo, é menos segura, pelo que quando for recomendado o uso em contexto domiciliário, o detentor deve ser informado dos possíveis efeitos secundários, nomeadamente irritação da mucosa, ulceração e ptialismo. Pode ser administrado por via oral na posologia de 1 a 2 mL/kg (Proulx e Otto 2012).

#### **2.9.1.2. Substâncias adsorventes**

O carvão ativado é o adsorvente mais comumente usado e está indicado em intoxicações por RAs uma vez que consegue adsorver este tipo de xenobióticos, reduzindo ou impedindo a sua absorção gastrointestinal (Peterson 2012; Allerton 2020). Após a ingestão do RA e depois da utilização de eméticos, quanto mais cedo for administrado, mais eficaz será, sendo ideal se a ingestão ocorreu nas últimas 2 horas (Peterson 2012; Duffy 2018). Contudo, a sua utilização pode atrasar a eficácia

da vitamina K1 ou de outros fármacos administrados por via oral dado a inespecificidade da sua ação (Duffy 2018).

Como regra geral, se a quantidade do xenobiótico for conhecida, o carvão ativado deve ser administrado numa dose de pelo menos 10 vezes a quantidade ingerida (Peterson 2012). Em animais em que não se saiba a quantidade ingerida, a dose recomendada, por via oral, é de 2 a 5 g/kg de peso corporal, sendo que para 1g de carvão ativado devem ser usados 5ml de água (Peterson 2012). A administração repetida de carvão ativado é recomendada, uma vez que ajuda a prevenir a recirculação entero-hepática característica de alguns dos RAs de segunda geração (Duffy 2018). Pode ser administrado misturado com comida para aumentar a palatabilidade ou diretamente em suspensão, por meio de uma seringa, devendo neste caso existir um cuidado redobrado, pelo risco de poder provocar inadvertidamente uma pneumonia por aspiração (Proulx e Otto 2012).

### **2.9.1.3. Tratamento preventivo com vitamina K1**

Dependendo da quantidade conhecida ou estimada de xenobiótico ingerido, do tempo decorrido desde a exposição até à apresentação no CAMV e do sucesso dos procedimentos de descontaminação, o médico veterinário pode optar por iniciar um tratamento com vitamina k1 (Murphy e Talcott 2012), que consiste na administração de vitamina k1, numa posologia de 2,5 a 5 mg/kg/dia, por via oral, durante 7 dias em casos de intoxicação por dicumarínicos de primeira geração ou durante 30 dias se for de segunda geração (Lee 2017).

Quando se opta por não iniciar a terapêutica com vitamina k1, deverá ser feita uma monitorização do TP 48 a 72 horas após a exposição. Qualquer aumento do TP justifica a administração de vitamina K1, contudo se este permanecer normal, não será necessário instituir esta terapêutica (Rozanski and Rush 2007).

No caso de ser iniciada a terapêutica com vitamina K1, o TP deverá ser reavaliado 2 a 3 dias após o fim do tratamento para garantir que não é necessário prolongar a administração de vitamina K1 (Rozanski and Rush 2007).

### **2.9.2. Doente intoxicado sintomático**

A estabilização do animal com hemorragia é o mais importante, tendo como objetivos primários, fornecer fatores de coagulação ativos, através de transfusão, e vitamina K na forma ativa (K1), concomitantemente com cuidados básicos de suporte (Murphy e Talcott 2012; Proulx e Otto 2012).

Para ajudar a orientar a abordagem terapêutica a adotar, devem ser monitorizados vários parâmetros, nomeadamente a frequência cardíaca, a frequência

respiratória, a cor das mucosas, o tempo de repleção capilar (TRC), a pressão arterial, o grau de desidratação, a temperatura, o lactato venoso e a saturação de oxigênio (Proulx e Otto 2012).

### **2.9.2.1. Transfusão de componentes sanguíneos**

O antídoto de eleição para intoxicações por RAs é a vitamina K1. Contudo, pode demorar 6 a 12 horas a ter algum efeito na quantidade de fatores de coagulação disponíveis (Allerton 2020). Deve ainda ser tido em consideração que, a presença de hemorragia persistente causa depleção dos fatores de coagulação, seja por consumo ou por perda, mas também perda de eritrócitos (anemia) e eventualmente, diminuição do volume sanguíneo (hipovolémia), conseqüentemente a transfusão de sangue total ou de hemoderivados é uma opção terapêutica a considerar (Proulx e Otto 2012).

O aporte direto de fatores de coagulação através da administração de plasma fresco congelado ou plasma congelado pode estar indicada, variando o volume recomendado a administrar entre 10-30 ml/kg (Abrams-ogg e Blois 2017). Se também houver necessidade de restaurar a capacidade de transporte de oxigênio em doentes que apresentem anemia, a transfusão de sangue total ou concentrado de eritrócitos deve ser tida em conta (Couto 2020). O sangue total deve ser preferido em detrimento do concentrado de eritrócitos se o doente anêmico estiver também hipovolêmico devido às perdas significativas de sangue, fornecendo ao mesmo tempo os necessários fatores de coagulação (Couto 2020). A taxa de administração de sangue total recomendada é variável, mas para evitar sobrecarga de volume não deve exceder 22 mL/kg/dia, com exceção de doentes hipovolêmicos, em que pode ser até 20 mL/kg/h (Proulx e Otto 2012; Couto 2020).

### **2.9.2.2. Fluidoterapia**

A fluidoterapia é uma das medidas básicas a adotar no manejo de emergência de um animal envenenado no sentido de corrigir a hidratação, manter a perfusão tecidual a nível celular e auxiliar na destoxificação do doente, contudo é importante salientar que nestes animais, a administração de fluidos deve ser criteriosa tendo em conta a apresentação clínica do animal (Lee 2016).

Nos casos em que o doente já se encontra em choque hipovolêmico o tratamento passa por efetuar uma ressuscitação com fluidos intravenosos administrados em *bolus*, no sentido de preencher rapidamente o espaço intravascular (McBride 2017). Na maioria dos casos, a utilização de cristalóides (Lactato de Ringer ou Cloreto de Sódio 0,9%) é a escolha inicial, mas caso o paciente não responda, também podem ser usados colóides sintéticos e solução salina hipertônica (NaCl a

7,5%) (Rieser 2017). Estes dois últimos permitem uma ressuscitação em pequenos volumes, uma vez que permitem a expansão rápida do volume circulante, minimizando os efeitos deletérios observados com a ressuscitação cristalóide excessivamente agressiva (Rieser 2017).

Na tabela 4 resumam-se as dosagens recomendadas para fluidoterapia de choque de cada um dos tipos de fluidos.

**Tabela 4. Dose de choque para cada tipo de fluido (adaptado de Davis et al 2013 e McBride 2017)**

<b>Tipo de Fluido</b>	<b>Dose de Choque</b>
<b>Lactato de Ringer</b>	<b>Cão:</b> 10–20 mL/kg IV / <b>Gato:</b> 5–10 mL/kg IV Administrar em 15 minutos. Pode ser repetido até um total de 4 vezes
<b>NaCl 0,9%</b>	<b>Cão:</b> 10–20 mL/kg IV / <b>Gato:</b> 5–10 mL/kg IV Administrar em 15 minutos. Pode ser repetido até um total de 4 vezes
<b>NaCl 7,5%</b>	<b>Cão:</b> 4–5 mL/kg IV / <b>Gato:</b> 2–4 mL/kg IV Administrar em 10–15 minutos
<b>Coloides sintéticos</b>	<b>Cão:</b> 5–10 mL/kg IV / <b>Gato:</b> 2,5–5 mL/kg IV Administrar em 15 minutos. Dose máxima dependente do tipo de colóide

### **2.9.2.3. Oxigenoterapia**

Todos os animais com concentração de oxigênio baixa no sangue (hipoxemia), e desconforto respiratório associado, devem ser suplementados com oxigênio, por meio de uma máscara, *flow-by* ou de câmaras de oxigênio (Proulx e Otto 2012; Hopper 2017). O objetivo é manter a pressão parcial de oxigênio no sangue (PaO<sub>2</sub>) acima de 60 mmHg e a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) acima de 90% (Hopper 2017).

A oxigenoterapia pode estar também indicada em casos de anemia grave, contudo, se a hemoglobina já estiver saturada ao máximo, a terapia definitiva deve envolver transfusão de sangue, para aumentar a hemoglobina, como referido anteriormente (Hopper 2017).

### **2.9.2.4. Procedimentos de centese**

A centese deve ser realizada exclusivamente em doentes que se encontrem em risco de vida devido à presença de hemorragias cavitárias, uma vez que pode haver um agravamento da hemorragia após este tipo de procedimentos (Proulx e Otto 2012).

Em casos de hemotórax, deve ser removida a quantidade de volume necessária para deixar o animal mais estável, uma vez que o desconforto respiratório associado é muitas vezes resultado da perda aguda de sangue, e não da incapacidade para expandir os pulmões (Hawkins 2020).

No derrame pericárdico, pode ser necessário recorrer à pericardiocentese, uma vez que a presença de sangue nessa área, pode resultar em tamponamento cardíaco, com conseqüente comprometimento hemodinâmico (MacDonald 2017).

A hemorragia intracraniana é igualmente uma situação de emergência em que o sangue deve ser removido, no entanto, antes deste tipo de procedimentos, o manejo inicial destes doentes deve incluir estabilização médica, exames imagiológicos como TAC ou ressonância magnética (RM) para localização precisa da hemorragia, bem como, prevenção do agravamento da hemorragia através do controlo da pressão arterial e reversão da coagulopatia (Mount 1988; Manoel et al. 2016).

Já a hemorragia peritoneal, normalmente, não requer abdominocentese (Proulx e Otto 2012).

#### **2.9.2.5. Outros tratamentos de suporte**

É de grande importância manusear estes animais com cuidado, minimizando os traumas, nomeadamente devido à contenção, assim como devem ser evitadas, sempre que possível, administrações subcutâneas e punção venosa de grandes vasos (Proulx e Otto 2012; Couto 2020).

Dado que a maioria dos pacientes pode manter a anorexia por alguns dias, devem ser supridas as suas necessidades nutricionais (Murphy e Talcott 2012).

#### **2.9.2.6. Tratamento com Vitamina K**

Quando estabilizado, pode iniciar-se o tratamento com vitamina K, sendo a forma K1 (filoquinona) a mais eficaz para o tratamento de intoxicações por RAs, uma vez que se encontra imediatamente disponível para a síntese de novos fatores de coagulação pelo fígado (DeClementi and Sobczak 2018; Murphy 2018).

A via oral e subcutânea, são as duas vias de administração de vitamina K1 principalmente recomendadas (Murphy 2018). Quando dada por via oral, a absorção pode ser aumentada em 4 a 5 vezes se for administrada com alimentos com elevado teor em gordura, por exemplo alimentos enlatados (Allerton 2020).

Na administração subcutânea, quando necessária, deve ser usada uma agulha de pequeno calibre (Allerton 2020). A administração intravenosa não é aconselhada devido ao risco de reações anafiláticas ou à formação de corpos de Heinz. Por sua vez, a via de administração intramuscular, dado que se tratam de animais que

apresentam uma coagulopatia, acresce o risco de formação de hematomas (Couto 2020).

A posologia, quer no que respeita à dose de vitamina K1 quer à duração do tratamento, depende do RA presente e da quantidade de exposição (Vandenbroucke 2008).

Quando ocorre exposição a raticidas hidroxicumarinicos de primeira geração deve ser administrada, via subcutânea, uma primeira dose de 2,5 mg/kg em vários locais para acelerar a absorção, seguida de administrações por via oral de 1 a 2,5 mg/kg de vitamina K1 em doses repartidas por 2 ou 3 tomas diárias (Duffy 2018; Allerton 2020). Nestes casos, o tratamento durante uma semana geralmente é suficiente para reverter a coagulopatia (Allerton 2020).

Para intoxicações de raticidas hidroxicumarinicos de segunda geração, é recomendada uma dose inicial de 5 mg/kg por via subcutânea em vários locais, continuando depois a terapêutica por via oral com 2,5 mg/kg de 12 em 12 horas (BID), durante 3 semanas (Allerton 2020).

Quando se trata de uma intoxicação por uma inandiona ou o RA responsável pela intoxicação é desconhecido, administra-se uma dose inicial de 2,5 a 5 mg/kg por via subcutânea, dividida por vários locais. A administração da vitamina K1 continua por via oral durante mais 3 a 4 semanas, na dose de 2,5mg/kg, repartida por 2 ou 3 tomas diárias (Allerton 2020).

Os animais que tenham doenças colestáticas ou doença de má absorção podem necessitar que a administração de vitamina K1 seja sempre através da via subcutânea (Couto 2020).

Após 24 a 48 horas da última administração, o TP deve ser medido, e caso se mantenha prolongado, a administração de vitamina K1 deve ser retomada e mantida por mais 2 semanas, com nova reavaliação deste parâmetro no final deste período (Couto 2020).

Existem alguns medicamentos que interferem com os efeitos da vitamina K e por isso devem ser evitados aquando da administração da mesma. São exemplos disso a aspirina, cloranfenicol, alopurinol, diazóxido, cimetidina, metronidazol, eritromicina, itraconazol, propranolol e fármacos da tireóide, bem como anticoagulantes à base de cumarina. Se o animal estiver a usar outros medicamentos de longa duração, é aconselhável consultar a literatura específica (Allerton 2020).

## **2.10. Prognóstico**

O prognóstico vai depender do tipo e da quantidade e de RA ingerido e do tempo desde a ingestão até a apresentação do animal num CAMV (Madsen 2010).

Nos casos em que é conhecida uma exposição a RAs e os animais se encontram assintomáticos, quando prontamente sujeitos a procedimentos de descontaminação e/ou é instituída a terapêutica com vitamina K, raramente desenvolvem sinais clínicos e têm um excelente prognóstico (Means 2004; Proulx e Otto 2012).

Em doentes sintomáticos, que já se encontram em crise hemorrágica, o prognóstico depende da gravidade e da localização da hemorragia (DeClementi and Sobczak 2018). Nestes casos, um tratamento rápido e agressivo pode ser determinante para salvar o animal (Duffy 2018). No entanto, na presença de hemorragia pulmonar, intracraniana, cerebral, ou espinhal os animais têm um prognóstico mais reservado (Proulx e Otto 2012).

Além disso, animais com doença hepática predisponente ou outras complicações podem, evidentemente, ter uma maior dificuldade na capacidade de resposta à terapia ou em conseguir controlar a hemorragia, podendo mesmo ficar em risco de vida (Murphy e Talcott 2012).

O custo do tratamento adequado é variável e depende do tipo de procedimentos que são necessários em cada caso, o que pode também influenciar o prognóstico consoante a disponibilidade monetária dos detentores (Proulx e Otto 2012).

Por vezes, a falta de adesão por parte do detentor em cumprir os tratamentos com vitamina K no domicílio, também pode levar a uma falha terapêutica, pelo que é de extrema importância que a informação prestada por parte do clínico seja detalhada e clara para que o tratamento seja bem-sucedido (Mount 1988).

### **2.11. Medidas de prevenção**

A eficiência dos RAs, que os tornam reconhecidos e utilizados, também permite que estes compostos tenham potencial para prejudicar uma ampla gama de espécies não-alvo (van den Brink et al. 2018).

Há muito que se reconhece que várias medidas de mitigação devem ser seguidas quando estes compostos são usados, havendo para esse efeito diretrizes com o objetivo de reduzir a exposição de animais não-alvo (Jacob e Buckle 2018). Estas defendem que devem ser utilizados, sempre que possível, métodos físicos e químicos alternativos no manejo de pragas de roedores no sentido de diminuir o uso de todos os RAs, e quando da sua utilização, se não existirem indicações em contrário, nomeadamente tolerância das espécies alvo, deve ser dada preferência a RAs de primeira geração, uma vez que são menos potentes e persistentes (Jacob e

Buckle 2018). Devem ainda ser aplicadas quantidades eficazes mínimas de isco, contendo a menor concentração eficaz de substância ativa (Jacob e Buckle 2018).

Os detentores devem ter noção de que os iscos de RAs são atraentes tanto para as espécies alvo como para os seus animais de companhia (Means 2004), e por isso devem ser alertados, se fizerem uso doméstico destes produtos, para que o local onde os aplicam seja cuidadosamente selecionado, dando preferência às zonas que os animais não frequentam e/ou serem utilizadas proteções para o isco que dificultem o acesso aos mesmos (Jacob e Buckle 2018).

Após o tratamento de uma intoxicação por RAs, o médico veterinário deve relembrar o detentor, se tiver utilizado o produto, da necessidade de remoção dos iscos dos locais onde foram colocados, devido ao risco de ocorrer uma reingestão do raticida, bem como deve ser sempre removido o produto remanescente no final do período de tratamento (Means 2004; Jacob e Buckle 2018).

Numa tentativa de reduzir o risco de envenenamento secundário, devem ser procurados, se não estiverem à vista, e destruídos os cadáveres de roedores após aplicação de RAs (WHO 1995; Jacob e Buckle 2018).

### **3. Intoxicação por raticidas anticoagulantes**

#### **3.1. Introdução**

Os RAs são substâncias, ampla e universalmente, utilizadas para o controlo de roedores. A sua grande utilização aumenta o risco da exposição de espécies não alvo, nomeadamente animais de companhia, podendo antecipar-se que a intoxicação, ou suspeita de intoxicação, sejam apresentações frequentes em clínica de pequenos animais (Madsen 2010; van den Brink et al. 2018).

A intoxicação por RAs pode manifestar-se de diversas formas, pelo que a abordagem a cada caso difere, sendo contudo norteada por alguns pilares comuns. Ainda que, na maioria dos casos, quando o animal intoxicado é intervencionado precocemente e de forma adequada, o prognóstico seja bastante favorável, deve ser tido em consideração que esta intoxicação continua a ser causa de morte.

Na presente dissertação, apresenta-se o estudo retrospectivo de uma amostra de conveniência com os seguintes objetivos:

- Avaliar as diferentes apresentações clínicas e a gestão terapêutica adotada perante o quadro clínico de cada animal;
- Identificar fatores potencialmente associados à ocorrência destas intoxicações e à mortalidade nestes casos.

#### **3.2. Material e Métodos**

O presente estudo baseou-se nos registos clínicos do Hospital Veterinário VetOeiras entre 2013 e 2021, cuja recolha dos dados foi efetuada durante o período de estágio curricular da autora (6 de Setembro a 31 de Dezembro de 2021).

Foi realizada uma análise estatística descritiva dos casos clínicos identificados, discutindo os dados obtidos com a bibliografia disponível consultada.

#### **3.3. Amostra**

##### **3.3.1. Constituição da Amostra**

Para a constituição da amostra foi feita a seleção de casos através dos registos clínicos do *Software* Veterinário OranGest utilizado pelo hospital.

Numa primeira fase efetuou-se o levantamento de todos os casos de intoxicações, ou suspeita de intoxicação, registados entre 2013 e 2021. Posteriormente, através de critérios de inclusão, identificaram-se os casos de intoxicação, ou suspeita de intoxicação, por RAs. Para a amostra final foram aplicados, critérios de exclusão.

### **3.3.1.1. Critérios de inclusão**

No estudo, foram incluídos os animais que tinham história de ingestão de RAs, e ainda, os casos clínicos em que a intoxicação por esses compostos foi deduzida por anamnese sugestiva de eventual exposição, aliada a sinais clínicos e análises clínicas compatíveis com a intoxicação.

### **3.3.1.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos do presente estudo todos os animais com suspeita de intoxicação por RAs sem registo clínico completo. Foram igualmente excluídos os casos em que, apesar da intoxicação por RAs ter sido considerada como um dos possíveis diagnósticos diferenciais, após a realização de exames mais detalhados, este diagnóstico tornou-se menos provável.

### **3.3.2. Constituição de grupos da amostra**

Devido a vários fatores, nomeadamente o tempo decorrido desde a exposição até à triagem em contexto hospitalar, é esperado que, na altura da admissão, os animais intoxicados ou com suspeita de intoxicação por RAs tenham apresentações clínicas distintas e conseqüentemente uma abordagem diferente. Foram por isso atribuídos a um dos dois grupos formados, tendo em atenção o quadro clínico na altura da admissão:

Grupo 1 - animais assintomáticos

Grupo 2 - animais com manifestação(ões) clínica(s) de intoxicação

### **3.3.3. Dados recolhidos**

Os dados recolhidos de cada animal incluíram:

- Individuais (espécie, raça, género, idade)
- Anamnese
  - Acomodação e estilo de vida
  - Ocorrência (altura do ano, observações dos detentores/cliente)
- Exame físico (coloração das mucosas, tempo de repleção capilar, grau de desidratação, auscultação do aparelho cardiorrespiratório, pulso femoral, temperatura)
- Diagnóstico laboratorial (se realizado)
  - Hemograma completo (Realizado através de IDEXX ProCyt Dx™ existente no hospital)
  - Bioquímica sérica (Realizado através de IDEXX Catalyst One existente no hospital): glucose, ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina sérica (ALP)

- Provas de coagulação (Realizado através de QuickVet® Specialty Analyzer™ existente no hospital): Tempo de protrombina (TP) e Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)

- Diagnóstico imagiológico (se realizado)
  - Radiografia
  - ecoFAST
- Terapêutica médica adotada
- Hospitalização, Seguimento e Desfecho

### **3.4. Análise de dados e apresentação de resultados**

Para a análise de dados e apresentação de resultados foi utilizado o programa informático Microsoft® EXCEL.

Consoante o tipo de variáveis, descreveu-se e caracterizou-se a amostra através de:

- Distribuição de frequências (relativas e absolutas)
- Medidas de tendência central (média, mediana ou moda)
- Medidas de dispersão (amplitude - valor máximo e valor mínimo)

A apresentação gráfica de resultados foi efetuada através de gráficos circulares e de barras.

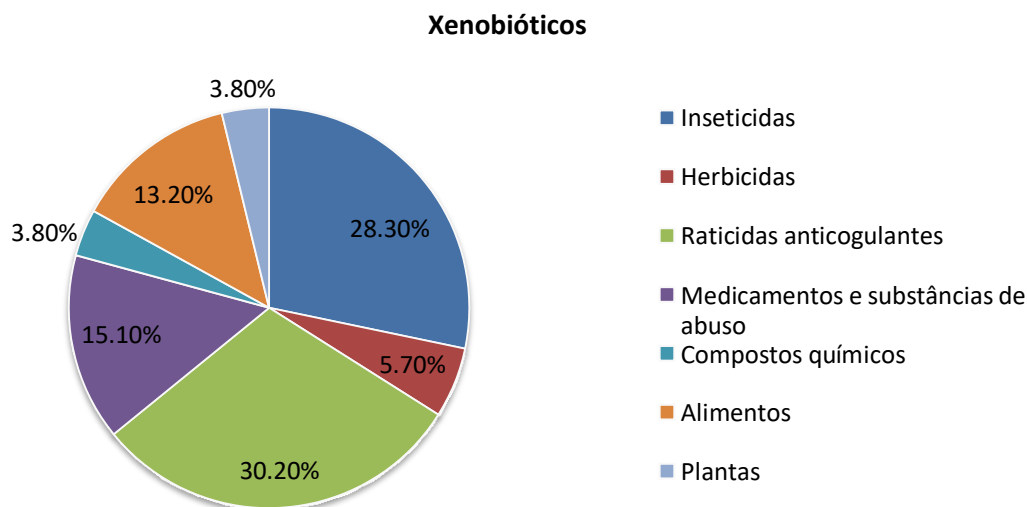
### **3.5. Resultados**

#### **3.5.1. Constituição da amostra**

Na fase de levantamento de todos os casos de intoxicação, ou suspeita de intoxicação, ocorridos no hospital VetOeiras, no período compreendido entre 2013 e 2021, foram identificados 53 casos.

Após distribuição pela causa ou xenobiótico suspeito (Gráfico 4), foram identificados 16 (30,2%), com exposição ou suspeita de exposição a RAs

**Gráfico 4. Frequências relativas de causa de intoxicações ocorridas no hospital VetOeiras (2013-2021)**



### **3.5.2. Caracterização da amostra e inclusão nos grupos**

Os 16 casos de exposição ou suspeita de exposição a RAs, foram todos em canídeos, 10 fêmeas (62,5%) e 6 machos (37,5%), com idades compreendidas entre os 4 meses (0,3 anos) e 12 anos, apresentando uma idade média de 5.3 anos e uma mediana e moda de 4 anos.

No que respeita à raça, foi considerada a caracterização inscrita na ficha clínica, não sendo possível afirmar que os animais estejam oficialmente registados no Livro de Origens, apenas que apresentam características fenotípicas das raças indicadas ou tipos. Seguindo este método, verificou-se que a amostra é heterogênea, sendo composta por canídeos sem raça definida (SRD) 18,8% (n=3); Labrador Retriever 18,8% (n=3); Yorkshire 12,5 % (n=2); Podengo Português 12,5% (n=2); Teckel 12,5% (n=2); Chihuahua 6,3% (n=1); Beagle 6,3% (n=1); Cão de Água Português 6,3% (n=1) e Pit Bull 6,3% (n=1).

Das informações constantes da ficha clínica, 31,3% (n=5) dos canídeos apresentaram-se no hospital veterinário assintomáticos, ficando inseridos no grupo 1. Os restantes 68,8% (n=11) tinham manifestações clínicas, pelo que foram incluídos no grupo 2. Após a separação por grupos, a cada caso foi atribuído uma identificação numérica.

Os dados relativos a esta caracterização encontram-se sumarizados na Tabela 5.

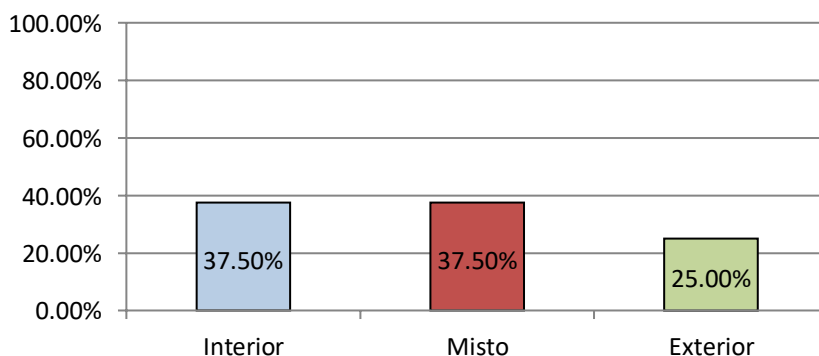
**Tabela 5. Caracterização da amostra quanto à idade, género e raça**

Grupo	Identificação do Caso	Idade (anos)	Género	Raça
Grupo 1	1	0,5	Fêmea	Yorkshire
	2	4	Fêmea	Chihuahua
	3	10	Macho	Labrador Retriever
	4	3	Fêmea	Labrador Retriever
	5	14	Macho	Beagle
Grupo 2	6	4	Fêmea	Yorkshire
	7	6	Macho	SRD
	8	4	Macho	Podengo português
	9	4	Macho	Podengo português
	10	5	Fêmea	SRD
	11	0.6	Fêmea	Teckel
	12	10	Fêmea	Labrador Retriever
	13	4	Fêmea	Teckel
	14	12	Fêmea	SRD
	15	4	Fêmea	Cão de água português
	16	0.3	Macho	Pit Bull

### 3.5.3. Informações derivadas da Anamnese

No que se refere à caracterização do espaço habitual onde o animal estava, 37,5% (n=6) viviam no interior da habitação, só frequentando a rua em passeios com trela e vigiados, 37,5% (n=6) tinham um estilo de vida misto, considerando que tinham acesso livre ao jardim da casa, e os restantes animais, 25% (n=4), viviam exclusivamente no exterior da casa (jardim/quintal/terreno) (Gráfico 5).

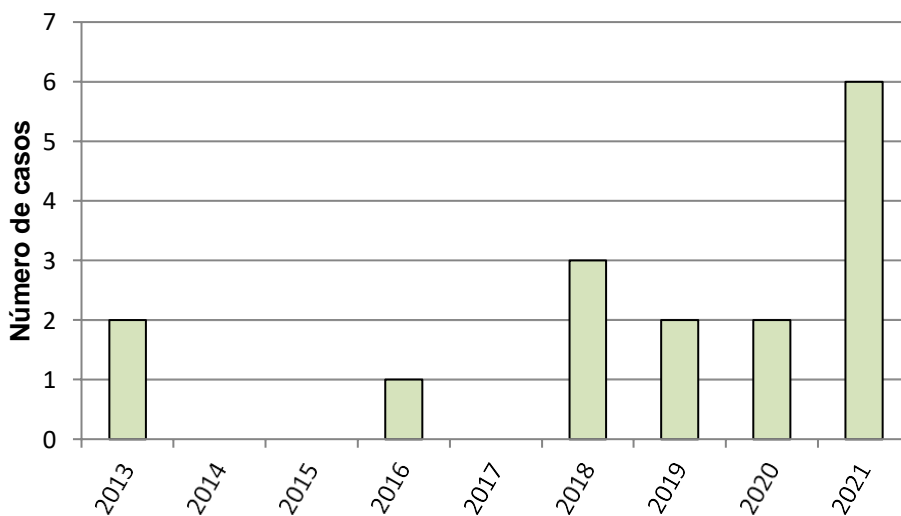
**Gráfico 5. Frequência relativa da amostra em relação às condições de alojamento do animal**



Relativamente à distribuição anual dos casos, em 2013 confirmaram-se 2 casos de exposição ou suspeita de exposição a RAs. Em 2014 e 2015 não se registaram casos. Em 2016 apenas ocorreu 1 caso, em 2017 não existiu nenhum e

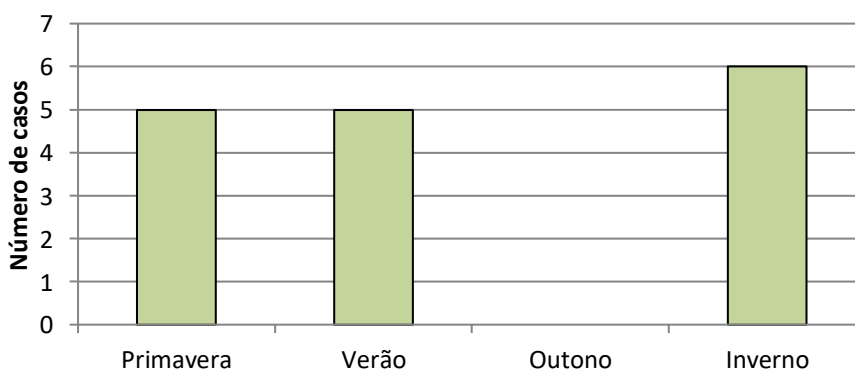
desde então verificou-se a presença de pelo menos dois casos anuais, até se atingir um pico com 6 casos em 2021 (Gráfico 6).

**Gráfico 6. Frequência absoluta da distribuição anual dos casos**



No que respeita à sazonalidade<sup>1</sup>, constata-se no Gráfico 7 que a distribuição dos casos ao longo do ano não foi uniforme, tendo ocorrido 5 casos na Primavera, 5 casos no Verão, 0 casos no Outono e 6 casos no Inverno.

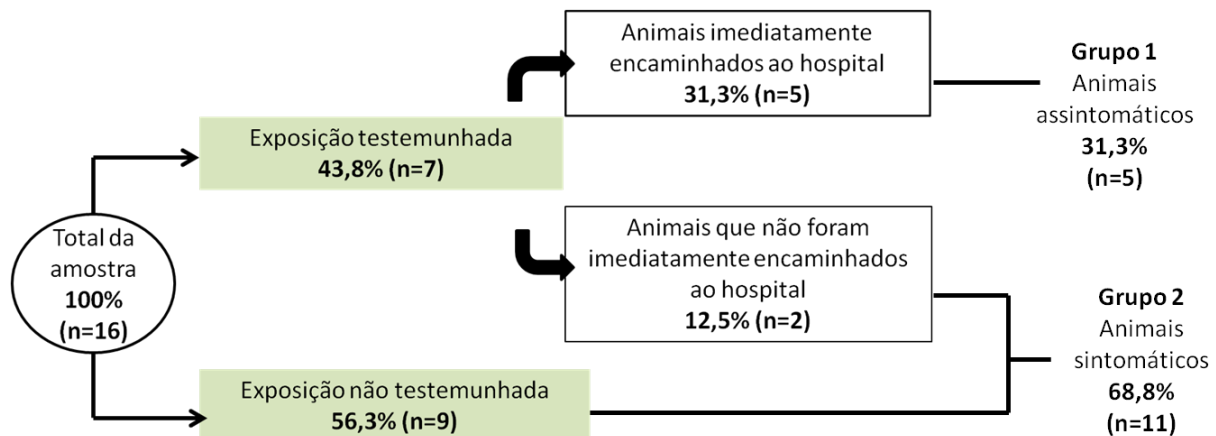
**Gráfico 7. Frequência absoluta da distribuição sazonal dos casos**



Das informações obtidas durante a anamnese verificou-se que em 56,3% (n=9) dos casos a exposição a RAs não foi percebida pelos detentores/clientes, embora tenham informado fazer uso destes compostos no seu domicílio ou ter conhecimento da sua utilização nas imediações das suas habitações/locais frequentados pelos seus animais de companhia, não excluindo a hipótese de terem ingerido algo de estranho,

<sup>1</sup> Considerou-se, para efeito de caracterização da sazonalidade, as estações do ano astronómicas: primavera (21 de março a 20 de junho), verão (21 de junho a 22 de setembro), outono (23 de setembro a 21 de dezembro) e inverno (22 de dezembro a 20 de março) (NOAA 2016).

dado ser um comportamento habitual. Em 43,8% (n=7) dos casos, a ingestão do isco de RA foi testemunhada, sendo que em 5 das ocorrências (31,3%) os animais foram imediatamente encaminhados para o hospital e em 2 (12,5%) só deram entrada após o início da sintomatologia (Figura 2). Apenas no caso 6 era conhecida a substância ativa envolvida na intoxicação, bromadiolona, sendo este um RA hidroxicumarínico de segunda geração. Nos restantes 93,8% (n=15) os detentores/clientes não sabiam o nome do produto.



**Ilustração 2. Esquema ilustrativo das decisões após a exposição e impacto no desencadear dos efeitos**

De referir ainda que em 87,5% (n=14) dos casos, as exposições foram consideradas pelos detentores/cliente como acidentais, e os restantes 12,5% (n=2) dos casos, relataram que a ocorrência teria sido desencadeada por terceiros com intenção maliciosa, embora nenhum dos casos tenha avançado para uma ação judicial.

Relativamente à sintomatologia, os sinais clínicos mais frequentemente relatados pelos detentores/cliente dos animais que foram admitidos sintomáticos foram prostração (n=10) e anorexia (n=8). Outros sinais foram hematoquémia (n=3), hematómese (n=3), melena (n=2), diarreia (n=2), estupor (n=1), epistáxis (n=1) e hematomas subcutâneos (n=1). A maioria dos canídeos apresentava mais do que um sinal clínico em simultâneo. (Tabela 6)

**Tabela 6. Sinais clínicos registados à anamnese dos casos do grupo 2**

		Caso										
		6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sintomatologia	Prostração	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
	Anorexia	X	X			X	X	X	X		X	X
	Hematoquémia						X			X	X	
	Hematemese					X		X	X			
	Melena		X			X						
	Diarreia			X				X				
	Estupor				X							
	Epistáxis	X										
	Hematomas Subcutâneos					X						

#### 3.5.4. Exame Físico

À admissão todos os animais foram sujeitos a exame físico (coloração das mucosas, tempo de repleção capilar, grau de desidratação, auscultação do aparelho cardiorrespiratório, pulso femoral, temperatura), independentemente dos sinais apresentados e/ou relatados pelos detentores/cliente. Os animais do grupo 1 apresentavam-se sem alterações dignas de registo (SADR). Cinco dos animais do grupo 2 (5/11animais) embora apresentassem sintomas compatíveis com intoxicação, os parâmetros avaliados no exame físico também não apresentaram alterações dignas de registo.

Os restantes animais do grupo 2 (6/11animais) apresentaram alterações isoladas ou conjuntos de alterações em simultâneo, nomeadamente TRC aumentado, crepitações à auscultação, pulso fraco, desidratação, dor abdominal, bradicardia, hipotermia, palidez das mucosas, taquicardia e taquipneia (Tabela 7). Destes, três animais (3/6) manifestaram sinais compatíveis com choque hipovolémico (caso 7,8 e 9) no momento da admissão no hospital, sendo que no caso 8 este estava numa fase descompensada precoce, enquanto nos casos 7 e 9 o choque já se encontrava numa fase descompensada ou terminal.

**Tabela 7. Alterações encontradas ao exame físico nos casos da amostra**

	Caso											
	1,2,3,4,5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>SADR</b>	X	X					X	X	X			X
<b>TRC aumentado</b>			X	X	X	X				X		
<b>Crepitações à auscultação</b>						X						
<b>Pulso fraco</b>			X	X	X						X	
<b>Desidratação</b>			X									
<b>Dor abdominal</b>			X									
<b>Bradycardia</b>			X		X							
<b>Hipotermia</b>			X		X							
<b>Palidez das mucosas</b>			X	X	X	X						
<b>Taquicardia</b>				X						X		
<b>Taquipneia</b>				X								

### 3.5.5. Exames complementares de diagnóstico

#### 3.5.5.1. Análises laboratoriais

No grupo 1, apenas para um dos animais (caso 2) foi efetuada a exploração laboratorial no momento da primeira consulta, tendo sido realizado o hemograma completo, o perfil bioquímico sérico básico (glucose, ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, ALT, ALP) e provas de coagulação (TP e TTPa). No grupo 2 (n=11) foi realizada a exploração laboratorial a todos os animais.

##### 3.5.5.1.1. Hemograma

Dos 12 animais aos quais foi realizado o hemograma (um do Grupo 1 e todos do Grupo 2), 16,7% (2/12) apresentaram todos os valores dentro dos intervalos de referência. Nos restantes casos (10/12, 83,3%) verificou-se pelo menos uma alteração.

Através do eritrograma identificou-se um estado anémico em 75% dos animais (9/12), valorado através do hematócrito<sup>2</sup>, embora com graus diferentes: Anemia ligeira em 55,6% (5/9; casos 12,13, 14, 15, 16), anemia moderada em

<sup>2</sup> Classificação por valor do hematócrito (HT) segundo Couto 2020: HT <18% - anemia grave; 18-29% - anemia moderada; 30-36% - anemia ligeira.

33,3% (3/9; casos 7, 8 e 9) e anemia grave em 11,1% (1/9; caso 10).

Tendo em conta a contagem dos reticulócitos, 66,7% dos animais (6/9, casos 7, 8, 9, 10, 14, 15) apresentava anemia regenerativa e 33,3% (3/9, casos 12, 13, 16) anemia não regenerativa.

No que respeita ao trombograma, verificou-se trombocitopenia em 50% (6/12) dos casos.

Por sua vez, os valores do leucograma indicaram a presença de linfopenia em 25% (3/12) dos animais e eosinopenia em 16,7% (2/12).

Na tabela 8 encontram-se as frequências relativas das alterações encontradas nos parâmetros hematológicos e os respetivos casos em que foram verificadas.

**Tabela 8. Frequências relativas das alterações observadas no hemograma e respetivos casos (total n=12)**

Hemograma		Valores de Referência	Casos abaixo da referência (% de casos)	Casos dentro da referência (% de casos)	Casos acima da referência (% de casos)
<b>Eritograma</b>	Hematócrito (%)	37,3-61,7	7, 8, 9, 10,12,13, 14, 15,16 (75%)	2, 6, 11 (25%)	0
<b>Trombograma</b>	Plaquetas (células/ $\mu$ L)	148-484	7, 8, 9,10, 11, 14 (50%)	2, 6, 12, 13, 15, 16 (50%)	0
<b>Leucograma</b>	Linfócitos (células/ $\mu$ L)	1.05-5.10	10, 11, 14 (25%)	2, 6, 7, 8, 9,12,13, 15,16 (75%)	0
	Eosinófilos (células/ $\mu$ L)	0.06-1.23	10, 11 (16,7%)	2, 6, 7, 8, 9,12,13,14, 15,16 (83,3%)	0

#### 1.1.1.1.1. Bioquímica Sérica

O mesmo painel bioquímico foi realizado aos 12 animais. Quatro deles (4/12), correspondendo a 33,3% dos animais, tinham todos os valores dentro dos intervalos de referência.

Nos restantes casos, verificou-se um aumento da ALT em 4 animais (4/12, 33,3%), um aumento da ALP em 3 (3/12; 40%), diminuição da albumina em 2 (2/12, 16,7%), diminuição das proteínas totais em 2 (2/12, 16,7%), diminuição das globulinas em 3 (3/12, 25%) e diminuição da glucose em 1 (1/12, 8,3 %) (Tabela 9).

**Tabela 9. Frequências relativas das alterações observadas nas análises bioquímicas e respetivos casos (total n=12)**

Bioquímicas	Valores de Referência	Casos abaixo da referência (% de casos)	Casos dentro da referência (% de casos)	Casos acima da referência (% de casos)
ALT (U/L)	8-75	0	6, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16 (66,7%)	2, 8, 9, 14 (33,3%)
ALP (U/L)	46-337	0	6, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 16 (75%)	2, 10, 12 (25%)
ALB (g/dL)	2.1-3.6	8, 9 (16,7%)	2, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 (83,3%)	0
Proteínas totais (g/dL)	4.8-7.2	8, 9 (16,7%)	2, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 (83,3%)	0
Globulinas (g/dL)	2.3-3.8	8, 9, 16 (25%)	2, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15 (91,7%)	0
Glucose (mg/dL)	77-150	7 (8,3%)	2, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 (91,7%)	0

#### **1.1.1.1.2. Provas de coagulação**

Os tempos de coagulação foram realizados em 12 animais (um do Grupo 1 e todos do Grupo 2). Apenas o animal pertencente ao Grupo 1 não apresentou alteração dos tempos de coagulação. Nos restantes 91,7% (11/12) verificou-se o TP e o TTPa aumentados. Os registos apenas se referiam a este parâmetro de modo qualitativo (aumentado/normal/diminuído), não sendo por isso possível de apresentar os resultados quantitativos do TP e do TTPa.

#### **1.1.1.1.3. Exames Imagiológicos**

Apenas em alguns dos animais do Grupo 2 (sintomáticos), se recorreu à radiografia e à ecoFAST, com o objetivo de verificar a presença de líquido livre nas cavidades (torácica, abdominal) ou detetar outras alterações que justificassem o quadro clínico e os achados laboratoriais.

A radiografia torácica foi executada em dois animais, verificando-se alterações apenas num deles (caso 10), que apresentava derrame pleural.

A ecoFAST foi realizada em 7 animais, 6 como primeira abordagem e 1 para confirmação do diagnóstico radiográfico (caso 10). Em 71,4% (5/7) não se confirmou a presença de líquido livre no tórax ou abdómen ou outro tipo de alterações relevantes

para o quadro clínico, enquanto que, em 28,6% (2/7, caso 8 e 10) evidenciou-se a presença de derrame pleural, um deles já diagnosticado através de radiografia.

### **1.1.2. Hospitalização**

Dos animais admitidos com intoxicação ou suspeita de intoxicação por RAs (n=16), 81,3% (n=13) foram hospitalizados, sendo dois dos animais pertencentes ao Grupo 1 (assintomáticos) e os restantes ao Grupo 2 (sintomáticos). A ausência de sintomas mostrou-se compatível com um prognóstico mais favorável, sendo que a necessidade de internamento no Grupo 1 foi apenas precaucionária, ao contrário do que se verificou no grupo 2. As causas do internamento dos dois animais do grupo 1, serão descritas no ponto seguinte de Terapêutica.

A duração média de hospitalização foi de 1,5 dias (mínimo 1 dia e máximo 5 dias).

### **1.1.3. Terapêutica**

A terapêutica adotada foi diversificada e adaptada a cada caso, relativamente às suas apresentações clínicas e a gravidade do caso, distribuindo-se por procedimentos de descontaminação, terapêutica de suporte sintomática e terapêutica específica. O grupo 1 (assintomáticos) e o grupo 2 (sintomáticos) foram abordados separadamente, tendo em conta os protocolos de monitorização e tratamento aplicados.

#### **1.1.3.1. Grupo 1**

Todos os animais deste grupo (n=5, assintomáticos) foram sujeitos a procedimentos de descontaminação gastrointestinal, através da indução da emése. Num dos animais (1/5) esta foi induzida pelo detentor, ainda no domicílio, utilizando peróxido de hidrogénio (caso 5). Nos restantes animais (4/5, 80%) foi administrada apomorfina (EMEDOG®, 1 mg/ml), na posologia de 0,2 mg/kg, por via subcutânea.

Em 40% dos casos (2/5) administrou-se também carvão ativado, por via oral, como adsorvente.

Deste grupo, 2 dos 5 animais ficaram hospitalizados, devido a:

- Caso 5 – Emése induzida pelo detentor com peróxido de hidrogénio – perigo de surgimento de complicações. Foi efetuada fluidoterapia com Lactato de Ringer (LR) e administrado omeprazol, sucralfato, amoxicilina/ácido clavulânico e vitamina K1 (Kanakion®, 10mg/ml), na posologia de 2,5 mg/kg em dose única, por via subcutânea, passando, no domicílio, a ser administrada por via oral (Koag1®), na posologia de 2,5 mg/kg BID, durante 3 semanas.

- Caso 2 – insucesso da indução do vômito com apomorfina – risco elevado de absorção total do dicumarínico. Foi efetuada transfusão de plasma fresco congelado e administrada vitamina K1 (Kanakion®, 10mg/ml), na posologia de 5 mg/kg em dose única, por via subcutânea, passando, no domicílio, a ser administrada por via oral (Koag1®), na posologia de 2,5 mg/kg BID, durante 3 semanas.

Dos três animais que não foram hospitalizados (3/5), e após os procedimentos de descontaminação, a dois (2/5, 40%) foi apenas recomendada a avaliação do TP e do TTPa, 48h após a exposição. Em um dos animais (1/5, 20%) foi administrada vitamina K1 (Kanakion®, 10mg/ml), na posologia de 5 mg/kg em dose única, por via subcutânea, passando, no domicílio, a ser administrada por via oral (Koag1®), numa posologia de 2,5 mg/kg BID, durante 3 semanas.

O tratamento eleito nos casos deste grupo encontra-se resumido na tabela 10.

**Tabela 10. Terapêutica instituída aos animais assintomáticos (grupo 1)**

Tratamento			Casos (% ocorrência)
Procedimento de descontaminação	Indução do vômito	Apomorfina	1, 2, 3, 4 (80%)
		Peroxido de hidrogénio	5 (20%)
	Carvão ativado		4, 5 (40%)
Tratamento preventivo com vitamina K1			1, 2, 5 (60%)
Avaliação das provas de coagulação 48h após a exposição			3, 4 (40%)

### 1.1.3.2. Grupo 2

Todos os animais deste grupo (n=11) necessitaram de ser hospitalizados, quer em virtude das apresentações clínicas quer à necessidade de monitorização da evolução e intervenções terapêuticas mais complexas e diversificadas.

A maioria dos animais deste grupo (10/11, 90,9%) recebeu fluidoterapia com solução de Lactato de Ringer, a exceção foi o caso 10 ao qual não foi administrado qualquer tipo de fluidoterapia. Nos casos 7, 8 e 9, que se encontravam em choque hipovolémico, foi efetuada fluidoterapia de ressuscitação, por meio de *bolus* de solução cristalóide isotónica (Lactato de Ringer) e solução salina hipertónica (NaCl 7,5%). As doses usadas em cada caso não foram possíveis de identificar por ausência

de informação nos registos. No caso 7 o fluido foi suplementado com glucose a 30%, devido à hipoglicémia que apresentava.

Durante a estabilização inicial, aos casos 7, 8, 9 e 10 foi efetuada suplementação de oxigénio através de máscara.

Aos animais que apresentavam hipotermia (casos 7 e 9) recorreu-se à utilização de placas térmicas, administração dos fluidos aquecidos e botijas de água quente na tentativa de normalizar as suas temperaturas.

Em 7 animais deste grupo transfundiu-se sangue ou hemoderivados. Em seis animais (6/11, 54,5%) utilizou-se plasma fresco congelado, sendo que no caso 10 também foi efetuada a transfusão de concentrado de eritrócitos. No caso 8 foi feita transfusão de sangue total.

A vitamina K1 é considerada a terapêutica farmacológica específica (antídoto) na intoxicação por RAs. A todos os animais deste grupo (n=11), fez-se a administração de vitamina K1 (Kanakion®, 10mg/ml), por via subcutânea, numa posologia inicial de 5 mg/kg. Posteriormente alterou-se a via de administração para oral, e a posologia passou a 2,5 mg/kg/dia.

A todos os animais deste grupo a administração de vitamina K1 foi continuada, no domicílio após a alta hospitalar. Foi prescrita na posologia de 2,5 mg/kg BID (Koag1®), por via oral. Com a exceção dos casos 8 e 11, em que o tratamento com vitamina K1 foi prescrito para 2 semanas, nos restantes a terapêutica com vitamina K1 teve duração de 3 semanas.

Para além dos procedimentos para estabilização inicial e da atuação terapêutica mais específica, nomeadamente transfusão de sangue ou de hemoderivados e vitamina K1, procedeu-se ainda à administração de outros fármacos em 10 dos animais, consoante a apresentação clínica de cada caso.

Os mais comumente prescritos foram antibióticos, tendo sido utilizados em 63,6% (7/11) dos animais: metronidazol em 54,5% (6/11), ampicilina em 18,1% (2/11), amoxicilina e ácido clavulânico em 9,1% (1/11) e enrofloxacina em 9,1% (1/11). Para além dos antibióticos foram ainda prescritos, consoante os casos, omeprazol em 45,5% (5/11), maropitant em 36,4% (4/11), metaclopramida em 9,1% (1/11), paracetamol em 9,1% (1/11), metadona em 18,1 % (2/11), buprenorfina em 9,1% (1/11), diazepam em 18,1% (2/11), acepromazina em 9,1% (1/11), butorfanol em 9,1% (1/11) e atropina em 9,1% (1/11). Considerando o estado clínico de cada animal, a administração foi prolongada para além do internamento, prosseguindo no domicílio.

O resumo do tratamento eleito nos casos deste grupo encontra-se resumido na tabela 11.

**Tabela 11. Terapêutica instituída aos animais sintomáticos (grupo 2)**

<b>Caso</b>	<b>Fluidoterapia</b>	<b>Transfusão de hemoderivados</b>	<b>Outra terapêutica farmacológica</b>
6	Lactato Ringer	NA	NA
7	<i>Bolus</i> de LR e NaCl 7,5%	Plasma fresco congelado	Metronidazol; Ampicilina; Metadona
8	<i>Bolus</i> de LR e NaCl 7,5%	Sangue total	Acepromazina; Butorfanol; Diazepam; Amoxicilina e ácido clavulânico
9	<i>Bolus</i> de LR e NaCl 7,5%	NA	Diazepam; Atropina
10	NA	Plasma fresco congelado Concentrado de eritrócitos	Maropitant; Buprenorfina; Metadona; Omeprazol; Metronidazol; Ampicilina; Metaclopramida
11	Lactato Ringer	Plasma fresco congelado	Metronidazol; Omeprazol
12	Lactato Ringer	Plasma fresco congelado	Omeprazol; Metronidazol; Maropitant
13	Lactato Ringer	NA	Maropitant
14	Lactato Ringer	Plasma fresco congelado	Metronidazol; Maropitant; Enrofloxacina
15	Lactato Ringer	Plasma fresco congelado	Metronidazol; Paracetamol; Omeprazol; Maropitant
16	Lactato Ringer	NA	NA

NA – Não Administrada

#### **1.1.4. Seguimento e Desfecho**

Os prognósticos variaram desde o favorável até ao reservado. Para todos os animais do grupo 1, foi considerado favorável, tendo em atenção a ausência de sintomatologia e valores normais das provas de coagulação. No grupo 2, após instituída a terapêutica adequada, o prognóstico também foi favorável em 9 animais (9/11). O prognóstico foi reservado em 2 dos animais (2/11), que foram admitidos já em estado crítico, vindo a ocorrer o óbito, em ambos os casos, nas 24 horas seguintes (caso 7, em consequência da intoxicação; caso 9, por eutanásia).

Dos 14 animais sobreviventes (14/16), 2 foram dispensados apenas com a recomendação de regressarem 48 horas depois, para reavaliação das provas de coagulação. Houve adesão dos detentores à recomendação e as provas de coagulação mostraram resultados dentro dos valores de referência. Os animais aos

quais foi prescrita a administração de vitamina K1 no domicílio (12 animais), quer tenham sido dispensados logo, quer tenham tido alta hospitalar, foi recomendado aos detentores que voltassem 48h após o final da terapêutica com a vitamina K para reavaliação dos fatores de coagulação. Destes casos, apenas 66,7% (8/12) regressaram para realizar as provas de coagulação, estando, para todos os animais, os resultados dentro dos valores de referência. Nos restantes animais, 33,3% (4/12), não existia na base de dados registo de consulta de reavaliação. Contudo pode presumir-se que dois superaram a intoxicação com sucesso, dado que continuaram a ser acompanhados no hospital após este episódio, enquanto que, dos outros dois não havia nenhum registo clínico desde então.

Para cálculo da taxa de sobrevivência, tendo em atenção que 2 animais não voltaram à consulta de reavaliação, nem retornaram desde então, impedindo concluir acerca do seu estado clínico depois da alta hospitalar, optou-se por considerar apenas 14 animais, sendo a taxa de sobrevivência calculada em 85,7%.

## **1.2. Discussão**

### **1.2.1. Seleção da população-alvo e caracterização da amostra**

Foram identificados 53 casos de intoxicação, ou suspeita de intoxicação, ocorridos no hospital VetOeiras, no período compreendido entre 2013 e 2021, sendo que, 16 (30,2%) foram referentes a uma exposição ou suspeita de exposição a RAs. É importante realçar contudo, que este estudo apenas se apoiou na amostra de um único hospital na área metropolitana de Lisboa e com uma extensão temporal bastante ampla, o que enfraquece o poder estatístico.

Deve ser tido em conta que, em todos os casos incluídos no estudo, foi efetuado exclusivamente um diagnóstico presuntivo, por meio de testes de diagnóstico disponíveis no hospital, não tendo sido realizada a sua confirmação por meio de análises toxicológicas, possivelmente porque os resultados demoram vários dias a estar disponíveis, e portanto a sua utilidade imediata é limitada num cenário de emergência, como referem Murphy e Talcott (2012). Adicionalmente, o seu custo mais elevado torna a sua execução pouco acessível na maioria das vezes (Madsen 2010).

Na amostra obtida, verificou-se que a totalidade dos casos de intoxicações por RAs ocorreu exclusivamente em canídeos, sendo concordante com a literatura existente que refere que este tipo de intoxicação é mais frequente nesta espécie, comparativamente com felídeos e outros animais domésticos (Vandenbrouckel 2008; Berny et al. 2010).

Relativamente ao género, na literatura não está descrito a existência de predisposição de género neste tipo de intoxicações (Murphy 2016), o que se verificou neste estudo pela presença de casos tanto em fêmeas (n=10) como em machos (n=6).

Seria expectável que cães mais jovens fossem mais propensos a ingerir RAs, uma vez que tem um comportamento mais curioso (Murphy 2016), contudo no presente estudo não se verificou essa tendência, uma vez que a faixa de idades foi ampla, estando compreendida entre os 4 meses e os 12 anos, sendo os 4 anos a idade que houve com maior frequência.

No que diz respeito à distribuição por raças, esta foi heterogénea, resultado que está em consonância com outros estudos (Sheafor e Couto 1999; Waddell et al. 2013).

### **1.2.2. Informações derivadas da Anamnese**

No que se refere à caracterização do espaço habitual onde o animal estava, 37,5% (n=6) viviam no interior da habitação, só frequentando a rua em passeios com trela e vigiados, 37,5% (n=6) tinham um estilo de vida misto, considerando que tinham acesso livre ao jardim da casa, e os restantes animais, 25% (n=4), viviam exclusivamente no exterior da casa (jardim/quintal/terreno). Seria de esperar que animais menos vigiados tivessem mais tendência para este tipo de intoxicações, no entanto, devido ao n da amostra ser diminuto e não haver um grupo de referência, não foi possível evidenciar, no presente estudo, se existe ou não associação estatística entre o estilo de vida e a ocorrência de intoxicação por RAs.

No que respeita à sazonalidade, verificou-se uma maior concentração de casos no Inverno (n=6), seguindo-se o Verão (n=5) e a Primavera (n=5). Segundo Lefebvre et al. (2017), o início do Inverno e da Primavera é a altura do ano em que os iscos de RAs são aplicados com maior frequência, devido ao maior pico de atividade dos roedores e ao facto de haver pouca disponibilidade de alimento, levando a que estes ingeram os iscos com maior facilidade. Por outro lado, durante o Verão, existem muitas fontes de alimento disponíveis para os roedores, pelo que são menos propensos a ingerir os iscos, aumentando o risco de exposição de espécies não-alvo, principalmente canídeos.

Pode ser bastante desafiador obter uma história clínica clara nestes casos, uma vez que, na maioria das situações, o animal tem acesso aos RAs sem ser observado (Mount 1988; Khan 2017), facto que se constatou neste estudo, existindo uma percentagem superior (56,3%; n=9) de animais em que a exposição a RAs não foi percebida pelos detentores/clientes, em comparação com os que foram observados a ingerir o isco de RA (43,8%; n=7).

Nos casos em que não existe um relato de exposição, a história desempenha um dos papéis mais importantes para se chegar a um diagnóstico, podendo ajudar a diferenciar uma situação de intoxicação, de uma outra possível doença (Khan 2017; Murphy 2018). À anamnese constatou-se uma consistência nos relatos dos detentores/clientes, que informaram fazer uso destes compostos no seu domicílio, ou terem conhecimento da sua utilização nas imediações das suas habitações/locais frequentados pelos seus animais de estimação, não excluindo a hipótese de terem ingerido algo de estranho, dado ser um comportamento habitual. Nesse sentido, foi possível reunir alguma informação que reforçou a suspeita de uma possível exposição a estes compostos, uma vez que, sendo os iscos de RAs atraentes tanto para as espécies alvo como para os animais de companhia, a presença de RAs no ambiente imediato do animal representa um fator de risco na ocorrência de intoxicações (Means 2004; Duffy 2018).

Dos 7 animais em que a ingestão do isco de RA foi testemunhada, apenas 5 foram imediatamente encaminhados para o hospital. Tal facto, poderá indicar que os detentores/clientes, na sua maioria, se encontram advertidos perante o perigo que a utilização destes compostos representa para os seus animais de companhia, contudo ainda subsiste algum grau de desinformação, existindo pessoas que só se mostram alerta perante uma manifestação clínica.

Em 93,8% (n=15) dos casos os donos não sabiam o nome do produto, o que reforça a ideia da importância de trazerem consigo, sempre que possível, a embalagem original dos RAs, para poder identificar a substância ativa, uma vez que, a periculosidade e a cinética variam entre os diferentes compostos, tendo influencia na evolução da sintomatologia e na terapêutica a ser instituída (Vandenbroucke 2008; Murphy e Talcott 2012; Murphy 2018).

### **1.2.3. Apresentação clínica**

Tendo em conta o mecanismo de ação dos RAs, o aparecimento de sintomatologia está dependente das concentrações dos fatores de coagulação VII, IX, X e II funcionais. Com base nas suas meias-vidas, que no cão são 6,2, 13,9, 16,5 e 41 horas, respetivamente, é expectável que durante as primeiras 36 a 72 horas após a ingestão do anticoagulante o animal está clinicamente normal (Mount 1988; DeClementi and Sobczak 2018). Tal facto permite justificar, no nosso estudo, a ausência de sintomatologia e alterações no exame físico nos animais que foram diretamente encaminhados ao hospital.

Com o passar do tempo, têm início os eventos hemorrágicos que podem ter origem em praticamente qualquer órgão ou sistema, podendo encontrar-se vários

afetados ao mesmo tempo (Bullock e Lynch 2019). Assim sendo, os animais que deram entrada no hospital já com alterações, tal como descrito na literatura, mostraram sinais clínicos bastante diversificados, sendo que os mais frequentemente relatados pelos detentores/clientes foram a prostração (n=10) e anorexia (n=8), sinais bastante inespecíficos, mas que muitas vezes são o principal estímulo iatrotópico para trazerem os animais a uma consulta (Murphy 2018; Stroope et al. 2022).

Outros sinais que foram também referidos, incluíram melena (n=2), hematoquémia (n=3) e hematémese (n=3), todos eles manifestações de hemorragia no trato digestivo (Rached et al. 2020). A presença de hematomas subcutâneos (n=1) e epistáxis (n=1), apesar de pouco descritos pelos detentores dos animais em estudo, também se encontram em consonância com estudos anteriores (Sheafor e Couto 1999; Stroope et al. 2022).

É importante realçar que uma ação médica precoce nestes casos tem impacto no prognóstico, uma vez que, com o passar do tempo, dependendo do volume ou da velocidade da hemorragia, os animais podem entrar em choque hipovolémico, que, não sendo reconhecido e tratado prontamente, pode levar a uma falência multiorgânica e à morte, devido à diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos (Moore and Murtaugh 2001; Proulx e Otto 2012; Llewellyn et al. 2020).

A identificação de anomalias nos parâmetros de perfusão através do exame físico é fundamental para o diagnóstico de choque hipovolémico (Llewellyn et al. 2020). Os sinais de choque podem ser bastante variáveis, contudo, à medida que este progride a gravidade dos mesmos aumenta (Dodd 2012). Numa fase inicial e compensatória, a diminuição do retorno venoso e do débito cardíaco resulta na ativação de um conjunto de respostas fisiológicas na tentativa de aumentar o volume sanguíneo circulante, contudo quando as perdas de fluido continuam este pode avançar para uma fase descompensatória precoce (Moore and Murtaugh 2001; Llewellyn et al. 2020), como se verificou no caso 8. Os sinais clínicos que foram observados, nomeadamente taquicardia, taquipneia, pulso fraco, palidez das mucosas e TRC aumentado, encontram-se em consonância com a literatura (Dodd 2012). A presença de diarreia também pode ser observada nesta fase (Moore and Murtaugh 2001). Adicionalmente, a dor abdominal à palpação, notada também no caso 8, pode ser justificada pela presença de hemorragia gastrointestinal (Bates 2016).

Se o animal não for intervencionado, o choque progride para uma fase descompensada terminal, como se observou nos casos 7 e 9, que já apresentavam bradicardia, hipotermia, desidratação (caso 7) e estupor (caso 9) associados aos restantes sinais sistémicos evidentes de hipovolemia já observados na fase anterior

(Dodd 2012). Entrando nesta fase, geralmente já é muito difícil reverter o estado clínico do animal (Moore and Murtaugh 2001).

Outros achados encontrados ao exame físico, como crepitações audíveis à auscultação, estiveram presentes no caso 10, sendo bastante sugestivo da presença de líquido no parênquima pulmonar (Proulx e Otto 2012; Sullivan 2017).

#### **1.2.4. Exames complementares de diagnóstico**

No que diz respeito ao grupo 1, apenas o caso 2 foi submetido a análises clínicas, possivelmente por precaução, devido ao facto da indução do vômito neste animal não ter tido sucesso, não apresentando contudo nenhuma alteração ao hemograma e nos valores de TP e TTPa. Apenas se verificou um pequeno aumento nos valores de ALT e ALP, achado que não se considerou relevante para a intoxicação em questão uma vez que se trataram de alterações isoladas.

Nos restantes casos deste grupo optou-se por não efetuar exploração laboratorial, dado a precocidade do evento, e a ausência de manifestação clínica. De facto, uma vez que os fatores de coagulação são esgotados lentamente, não se justifica verificar o estado de coagulação do animal imediatamente após uma ingestão, a menos que se suspeite de uma ingestão reiterada (Bates 2016).

Por sua vez, nos animais pertencentes ao grupo 2, a todos foi realizado hemograma e perfil bioquímico básico, numa tentativa de avaliar o estado geral do animal e auxiliar na instituição da terapêutica, bem como, provas de coagulação, uma vez que, à exceção de dois deles, nenhum destes animais foi observado a ingerir o isco de RA, e perante uma suspeita de intoxicação por estes compostos, os testes de coagulação são os exames mais importantes a ser realizados (Mount 1988).

Ao hemograma, a presença de anemia verificou-se em 75% dos animais ao qual este foi realizado, sendo este um achado frequente em animais intoxicados por RAs devido à perda aguda de sangue (Proulx e Otto 2012). Em 66,7% (n=6) dos animais esta correspondeu a uma anemia regenerativa, o que sugere que a ingestão teria ocorrido há mais tempo do que nos restantes 33,3% (n=3) dos casos, em que a anemia se verificou não regenerativa, uma vez que, após um episódio agudo de perda de sangue, são necessárias aproximadamente 48 a 96 horas para a formação de reticulócitos suficientes que resultem em regeneração (Mount 1988; Couto 2020).

A trombocitopenia foi observada em 50% dos casos e pode ser devida à utilização de plaquetas em resposta a uma perda abundante de sangue (Couto 2020). Relativamente ao leucograma, verificaram-se apenas alterações inespecíficas em

alguns dos animais, nomeadamente linfopenia (n=3) e eosinopenia (n=2), não sendo possível associar a sua presença ao episódio de intoxicação.

No que diz respeito às análises sanguíneas bioquímicas, as proteínas totais, a albumina e as globulinas encontravam-se abaixo do valor mínimo de referência em 2 dos animais, o que é compatível com a presença de hemorragia ativa (Proulx e Otto 2012). Verificou-se ainda elevação na atividade da ALP em 3 dos animais e aumento da ALT em 4. Um aumento da ALT, geralmente, está associado a danos à membrana hepatocelular, podendo neste caso ser resultado do grau de hipoxia que pudesse estar presente, não sendo possível excluir, contudo, outras possíveis causas (Lawrence e Steiner 2017). A ALP por sua vez, pode ser encontrada na membrana celular de vários tecidos, podendo estar aumentada em diversas condições (Lawrence e Steiner 2017), pelo que, embora estes resultados estejam concordantes com a literatura (Valchev 2008), têm pouco valor de diagnóstico para a intoxicação em questão, uma vez que são inespecíficos e bastante variáveis com outros parâmetros (Murphy e Talcott 2012; Proulx e Otto 2012). A diminuição da glucose esteve presente no caso 7, o que pode ser justificado pelo facto de esse animal não comer há mais de 24 horas.

Nas provas de coagulação, verificou-se a presença de TP e TTPa aumentadas na totalidade dos casos pertencentes ao grupo 2. Este achado permitiu reforçar a suspeita já previamente existente de estarmos perante uma intoxicação por RA, dado que estes compostos bloqueiam a enzima vitamina K1 epóxido redutase, contribuindo para uma rápida depleção das reservas de vitamina K, levando a que as concentrações sanguíneas dos fatores de coagulação funcionais VII, IX, X e II diminuam lentamente (Mount 1988). Consequentemente, isso gera um prolongamento da TP e TTPa, uma vez que estes testes avaliam a via extrínseca (Fator VII) e via intrínseca (Fatores VIII, IX, XI e XII), respetivamente, bem como a via comum (Fator I [fibrinogénio], II [protrombina], V e X) (Brooks and Catalfamo 2013; Couto 2020).

O exame radiográfico torácico foi executado em dois animais e a ecoFAST foi realizada em 7 animais. De facto, a ecografia FAST é o meio de diagnóstico mais rápido e eficaz na deteção de líquido livre em cavidades corporais, e em comparação à radiografia, é mais sensível para detetar pequenas quantidades de líquido abdominal (Hawkins 2020). Tem ainda a vantagem de poder ser executado de forma rápida e não invasiva, requerendo de uma contenção mínima do animal, possibilitando a realização concomitante de outras intervenções, sendo preferível para animais que se encontrem em estados mais críticos (Lisciandro 2011, Hawkins 2020).

Apenas 2 dos animais apresentaram alterações aos exames imagiológicos, sendo que em ambos as alterações na imagem, quer radiográfica, quer ecográfica, eram compatíveis com a presença de derrame pleural, sendo um achado frequente nestes casos (Murphy 2016). Em ambos o fluido era de reduzidas dimensões. Nestes casos é preferível optar por uma abordagem conservativa, em detrimento da realização de toracocentese, dado que existe um risco acrescido de haver um agravamento da hemorragia após este tipo de procedimentos (Proulx e Otto 2012).

### **1.2.5. Hospitalização**

A duração média de hospitalização da amostra foi de 1,4 dias (mínimo 1 dia, máximo 5 dias). Geralmente os animais intoxicados por RAs tem hospitalizações relativamente curtas, considerando que o curso da doença geralmente é de início súbito e tem uma recuperação rápida, no entanto, dado que os doentes podem exibir diferentes quadros clínicos, podem surgir casos mais críticos que necessitam de vários dias de acompanhamento e terapêutica mais diferenciada (Waddell 2013).

### **1.2.6. Tratamento**

O tipo de tratamento que se adota na abordagem a uma intoxicação por RAs depende do tempo que medeia entre a ingestão e a apresentação num CAMV e da presença de sinais clínicos de coagulopatia (Madsen 2010).

Assim sendo, segundo Bullock e Lynch (2019), num animal com ingestão conhecida ou suspeita recente, sem evidência de coagulopatia, o tratamento é focado inicialmente na descontaminação, dado que, os iscos de raticidas podem permanecer no estômago do animal por um determinado período de tempo (Madsen 2010). Por esse motivo, aos animais do grupo 1 (assintomáticos), foi feita a indução da emése com recurso à apomorfina, sendo este o fármaco de escolha para esse propósito em canídeos (Peterson 2012). A exceção foi o caso 5, em que foi usado peróxido de hidrogénio pelo detentor/cliente no domicílio. Este último, embora seja considerado uma escolha menos segura para a indução do vômito, pode ser uma opção adotada no domicílio de forma a intervir rapidamente, impedindo que haja absorção do RA (Proulx e Otto 2012; Serrano 2012). Contudo, devido à possibilidade de surgirem efeitos secundários na sequência da sua administração, como irritação da mucosa, ulceração e ptialismo (Proulx e Otto 2012), optou-se por internar o animal por uma questão precaucionária. De igual forma, no caso 2, dado o risco elevado de ter ocorrido absorção total devido ao insucesso da indução do vômito, procedeu-se ao internamento do animal.

Dos três animais que não foram hospitalizados (3/5) e após os procedimentos de descontaminação, a dois (caso 3 e 4) foi apenas recomendada a avaliação da TP e TTPa, 48h após a exposição e ao caso 1 foi instituído o tratamento preventivo com vitamina K1, à semelhança do que foi feito no caso 2 e 5.

Num estudo de Pachtinger et al (2008), após uma revisão de 151 casos de intoxicação por RAs, verificou-se que adiar o teste de TP até 48 a 72 horas após a exposição, depois de ter sido efetuada a descontaminação gastrointestinal, era seguro, sendo que apenas 11 dos animais necessitaram de terapia com vitamina K1 e nenhum canídeo apresentou sinais de hemorragia. Esta evidência foi também percebida no presente estudo, através dos valores normais da TP e TTPa, nos dois casos em que se deu preferência à sua avaliação 48h depois da exposição.

A opção de iniciar um tratamento preventivo com vitamina K1 apresenta a vantagem de diminuir o risco de hemorragia mais tarde, contudo a vitamina K1 é dispendiosa, e pelo longo curso do tratamento, exige uma elevada adesão por parte do detentor/cliente (Pachtinger et al. 2008). Aliado a isto, existe ainda o facto da administração de vitamina K1 não ser necessária em todos os animais que ingerem RAs, tendo em conta a quantidade que foi ingerida, o intervalo de tempo que decorreu entre a exposição e a apresentação do doente no hospital veterinário e a eficácia das terapias de descontaminação, pelo que a decisão sobre qual opção tomar deve ser avaliada caso a caso, como referem Murphy e Talcott (2012).

Em dois dos animais do grupo 1 foi ainda utilizado o carvão ativado. Este é o adsorvente mais comumente usado e está indicado em intoxicações por RAs uma vez que consegue adsorver este tipo de xenobióticos, reduzindo ou impedindo a sua absorção gastrointestinal (Peterson 2012; Allerton 2020). No caso 4 poderá ter sido dada preferência à sua utilização em detrimento do tratamento com vitamina K1 no domicílio, por ser uma opção mais barata e fácil. Já no caso 5, pode ter sido considerado o seu uso uma vez que não se sabia ao certo a eficácia dos procedimentos de descontaminação efetuadas no domicílio.

Por outro lado, uma vez instalada a sintomatologia e hemorragias em curso, o internamento para monitorização e a instituição de uma terapêutica mais complexa e diversificada, adaptada a cada caso, é essencial. Nestes casos, o tratamento tem por base três princípios fundamentais: repor os fatores de coagulação por meio de transfusões, de forma a interromper o sangramento em curso, fornecer vitamina K1 para que o fígado comece a sintetizar os seus próprios fatores de coagulação e fornecer cuidados de suporte adequados (Sheafor e Couto 1999; Murphy e Talcott 2012).

Com a exceção do caso 10, todos os animais do Grupo 2 (sintomáticos) (10/11, 90,9%) receberam fluidoterapia com solução de Lactato de Ringer. Embora esta seja uma das medidas básicas a adotar no manejo de emergência de um animal envenenado, a administração de fluidos deve ser criteriosa tendo em conta a apresentação clínica do animal (Lee 2016).

Nos pacientes que já se encontravam em choque hipovolémico (caso 7,8 e 9) foi efetuada uma fluidoterapia de ressuscitação por meio de *bolus* de solução cristalóide isotônica (Lactato de Ringer) e solução salina hipertônica (NaCl 7,5%), no sentido de preencher rapidamente o espaço intravascular. Com isto pretende-se normalizar a pressão arterial, a pressão venosa central, a frequência cardíaca, a qualidade do pulso e o tempo de enchimento capilar (Rieser 2017). Muitas vezes, uma solução cristalóide balanceada é o suficiente para recuperar o animal, contudo, caso não haja resposta, também podem ser usados colóides sintéticos ou solução salina hipertônica (Rieser 2017), como se verificou nos casos acima.

A solução de NaCl a 7,5%, sendo hipertônica, leva a um aumento do volume intravascular pela chamada de água dos compartimentos intersticial e intracelular (McBride 2017).

Para além da fluidoterapia, a transfusão de sangue ou componentes sanguíneos pode ser necessária para fornecer hemoglobina e aumentar a capacidade de oxigenação dos tecidos e repor fatores de coagulação (Proulx e Otto 2012; Abrams-ogg e Blois 2017; Couto 2020). Em seis animais (6/11, 54,5%) utilizou-se plasma fresco congelado. Os critérios que foram tidos em conta na tomada da decisão de efetuar ou não transfusões de plasma, dado o carácter retrospectivo do estudo, não foram possíveis de definir em todos os casos, contudo, poderá estar relacionado com a disponibilidade financeira dos detentores/clientes e/ou simplesmente com a decisão do clínico interveniente em cada caso. Nos animais que apenas apresentavam uma anemia ligeira e ausência de sintomatologia associada, na tentativa de elevar os fatores de coagulação disponíveis, a transfusão exclusivamente de plasma fresco congelado foi a escolha mais apropriada, contudo no caso 10, em que o animal se encontrava gravemente anémico, foi efetuada complementarmente a transfusão de concentrado de eritrócitos, ajudando dessa forma a restaurar a capacidade de transporte de oxigénio (Couto 2020). No caso 8 foi feita transfusão de sangue total, pois, para além de anémico, o doente encontrava-se também hipovolémico, devido às perdas significativas de sangue, pelo que esta foi a opção concordante com o preconizado por Couto (2022).

Outros cuidados que foram importantes durante a estabilização inicial, consistiram na suplementação de oxigénio, através de máscara, nos casos 7, 8, 9 e 10

no sentido de maximizar a saturação de hemoglobina melhorando o transporte e entrega de oxigénio aos tecidos (Dodd 2012; Rieser 2017), e o aquecimento dos doentes que apresentavam hipotermia (casos 7 e 9) na tentativa de normalizar as suas temperaturas.

Para além da terapêutica de suporte aplicada, é importante não esquecer que a causa deve ser contrariada por meio da administração de vitamina K1 (Murphy e Talcott 2012). Nesse sentido, a todos os animais deste grupo (n=11), foi administrada uma dose inicial de vitamina K1 (Kanakion®, 10mg/ml), por via subcutânea, na posologia de 5 mg/kg. Posteriormente alterou-se a via de administração para oral, uma vez que, se o animal consegue tolerar esta via de administração esta é preferível, existindo uma melhor absorção juntamente com alimentos, dado que a vitamina K1 é lipossolúvel (Bullock e Lynch 2019; Allerton 2020).

Tendo em conta apresentação clínica de cada caso, procedeu-se ainda à administração de outros fármacos, sendo que os antibióticos foram os mais comumente utilizados. Em tempos, foi recomendado o uso de antibióticos na prevenção de infeções secundárias, particularmente em pacientes com derrames pleurais, dado que o sangue extravasado fornece um meio ideal para o crescimento bacteriano (Murphy e Talcott 2012; Proulx e Otto 2012), contudo, não está descrito que haja benefício na utilização desta pratica em doentes com hemotórax causado por coagulopatia (Garrido et al. 2014). Além disso, é importante realçar que, atualmente, o uso profilático de antibióticos continua a ser uma questão controversa em praticamente todas as áreas da medicina (Zeiler et al. 2020).

O metronidazol, apesar de ter sido frequentemente usado (n=7), pode antagonizar os efeitos da vitamina K, podendo ser prejudicial para animais com este tipo de toxicose (Allerton 2020).

### **1.2.7. Seguimento e Desfecho**

O sucesso e a importância de uma abordagem primária rápida e efetiva foram comprovados nos casos do grupo 1, tendo em atenção a ausência de sintomatologia e valores normais das provas de coagulação. No grupo 2, após instituída a terapêutica adequada, o prognóstico também foi favorável em 9 animais (9/11). Contudo, os prognósticos foram reservados em 2 dos animais (2/11), admitidos já em estado crítico, vindo a ocorrer o óbito, em ambos os casos, nas 24 horas seguintes (caso 7, em consequência da intoxicação; caso 9, por eutanásia). Tal facto pode ser explicado pela intervenção médica tardia, levando a que ambos os animais entrassem numa fase de choque descompensada e terminal, sendo extremamente difícil reverter o estado clínico do animal nestes casos (Moore and Murtaugh 2001).

No que respeita à prescrição de vitamina K1 no domicílio, tendo em conta que o anticoagulante responsável pela intoxicação era desconhecido em todos os animais, com a exceção do caso 6, a duração recomendada de tratamento é de 3 a 4 semanas (Allerton 2020). Com a exceção de apenas dois casos (8 e 11), em que o tratamento com vitamina K1 foi prescrito para 2 semanas, em todos os outros, o tratamento cumpriu a posologia indicada. Aos detentores/clientes destes animais foi recomendado que voltassem 48h após o final da terapêutica com a vitamina K para reavaliação dos tempos de coagulação, de forma a verificar se o animal estaria recuperado. Destes casos, apenas 66,7% (8/ 12) regressaram para realizar as provas de coagulação. Nos restantes animais, 33,3% (4/ 12), não existia na base de dados registo de consulta de reavaliação. É importante realçar, que a falta de adesão por parte do detentor/cliente em cumprir os tratamentos com vitamina K1 no domicílio, pode levar a uma falha terapêutica e a uma recorrência grave de hemorragia, pelo que é de extrema importância a educação destes por parte do clínico e enfatizar a importância do acompanhamento, para que o tratamento seja bem-sucedido (Mount 1988; Murphy 2016). Ainda assim, com a exceção de dois animais, em que não havia nenhum registo clínico desde então, sabe-se que todos os outros recuperaram totalmente, demonstrando uma elevada eficácia na intervenção e na adesão dos tutores na instituição da terapêutica no domicílio.

Verificou-se uma taxa de sobrevivência de 85,7%, o que é bastante semelhante à sobrevivência de 83% e 87%, relatada anteriormente noutros estudos (Sheafor e Couto 1999; Stroope et al. 2022).

### **1.3. Limitações do estudo**

A grande maioria das limitações apresentadas no estudo está ligada à sua natureza retrospectiva. O facto de a amostra ser reduzida e os casos clínicos surgirem da casuística de um único hospital, enfraquece o poder estatístico, carecendo de algum cuidado na interpretação dos resultados e da sua extrapolação para outros ambientes clínicos. É também de salientar que cada caso foi acompanhado por um clínico diferente, não se verificando um padrão estrito na abordagem diagnóstica, bem como na terapêutica instituída. Pode ainda considerar-se a existência de diferentes abordagens à elaboração dos registos clínicos, quer em termos de detalhe quer na informação que cada médico veterinário considerou relevante incluir, não permitindo, por vezes, a descrição exaustiva e compreensão total dos casos.

Também é importante destacar a ausência de confirmação das intoxicações através da realização de análises toxicológicas, embora a anamnese fosse sugestiva

de uma possível exposição, e os restantes achados de diagnóstico se tenham revelado também compatíveis com intoxicação por RAs.

#### **1.4. Conclusão**

As intoxicações de animais de companhia por RAs são relativamente frequentes, sendo por isso um dos temas relevantes na área de toxicologia veterinária.

Este estudo retrospectivo permitiu reforçar a importância de uma maior consciencialização dos detentores, na tentativa de minimizar os episódios de intoxicação, uma vez que ainda existe algum grau de desinformação por parte da população que faz uso destes compostos, não os reconhecendo como um potencial perigo para os seus animais de companhia, não adotando assim as devidas medidas de prevenção. Muitas das vezes a ingestão não é percebida pelos detentores, o que leva a que apenas haja intervenção médico-veterinária quando surgem os primeiros sinais clínicos, muitos deles de carácter inespecífico, tornando o diagnóstico um verdadeiro desafio.

Verificou-se neste estudo que as intoxicações por RAs afetaram exclusivamente canídeos, de ambos os sexos, de faixa etária ampla e sem predisposição racial. A sintomatologia e os achados ao exame físico foram os expectáveis devido à presença de hemorragias em curso, tendo surgido 3 animais já em choque hipovolemico no momento da admissão no hospital

As alterações analíticas encontradas foram concordantes com a literatura. O aumento da TP e TTPa foi consistente em todos os animais que já se apresentavam com manifestação clínica, reforçando o diagnóstico presuntivo de intoxicação por RAs.

Quanto aos exames imagiológicos, recorreu-se ao raio X, mas maioritariamente à ecoFAST, para a pesquisa de líquidos livres em alguns dos animais, sendo que a única alteração observada foi a presença de derrame pleural em dois dos animais da amostra.

Relativamente à intervenção terapêutica, esta diferiu consoante o quadro clínico do animal. Nos animais assintomáticos, com história de uma ingestão recente, foram adotadas terapias de descontaminação gastrointestinal, tendo sido em alguns dos casos adotado o tratamento com vitamina K1 no domicílio. Nos animais que já apresentavam sintomatologia, os procedimentos para estabilização inicial foram de extrema importância e, assim que possível, procedeu-se a uma atuação terapêutica mais específica, nomeadamente transfusão de sangue ou de hemoderivados e vitamina K1. O tratamento com vitamina K1 no domicílio tem um curso prolongado e, portanto, a adesão dos detentores foi essencial na recuperação total destes animais.

Verificou-se uma taxa de sobrevivência de 85,7%, tendo-se verificado que uma ação médica precoce nestes casos tem impacto no prognóstico.

Como perspectivas futuras, e pretendendo-se contribuir para um aumento do corpo de conhecimento no que diz respeito a esta temática, seria interessante realizar um estudo prospetivo que abranja um maior número de Centros de Atendimento Médico Veterinário, distribuídos por diferentes áreas do país, por forma a ter uma amostra maior e de características mais diversificadas, o que permitiria relacionar fatores como, a prevalência da intoxicação e o tipo de meio em que surgem, bem como, apurar o conhecimento dos detentores relativamente ao perigo da utilização destes compostos, entre outros fatores de risco preponderantes no desencadear de intoxicações por RAs. Por fim salienta-se a importância do diagnóstico etiológico que, apesar de não ser de utilidade numa situação de urgência ou emergência, permitiria concluir da relação entre as intoxicações, o xenobiótico em causa e os produtos disponíveis comercialmente, numa perspectiva epidemiológica.

## Bibliografia

Abrams-ogg ACG, Blois S. 2017. Blood Transfusions, Component Therapy, and Oxygen-Carrying Solutions. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th ed.. Elsevier; p. 1460-1680.

Allerton F. 2020. BSAVA Small Animal Formulary Part A: Canine and Feline. 10th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

Bates N. 2016. Anticoagulant rodenticide toxicosis. *Companion animal*. 21 (8): 466-471.

Berny P, Velardo J, Pulce C, D'amico A, Kammerer M, Lasseur R. 2010. Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clinical Toxicology*. 48(9):935-941

Berry CR, Gallaway A, Thrall DE, Carlisle C. 1993. Thoracic radiographic features of anticoagulant rodenticide toxicity in fourteen dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 34(6):391-39

Brakes, C.R. & Smith, R.H. 2005. Exposure of non-target small mammals to rodenticides: Short-term effects, recovery and implications for secondary poisoning. *Journal of Applied Ecology*. 42: 118-128.

Brooks MB, Catalfamo JL. 2013. Current Diagnostic Trends in Coagulation Disorders Among Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 43(6):1349–1372. doi:10.1016/j.cvsm.2013.07.003.

Bullock J, Lynch A. 2019. Rodenticide Toxicity. In: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski E, Silverstein DC, editors. Textbook of Small Animal Emergency Medicine. 1st ed. John Wiley & Sons, Inc. p.1841-845.

Couto CG. 2020. Hematology. In: Nelson RW, Couto CG, editors. Small Animal Internal Medicine. 6th ed. Elsevier p. 1340-1427.

Davis H, Jensen T, Johnson A, Knowles P, Meyer R, Rucinsky R, Shafford H. 2013. AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats.

DeClementi C, Sobczak BR. 2018. Common Rodenticide Toxicoses in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 48(6):1027–1038. doi:10.1016/j.cvsm.2018.06.006.

Dodd L. 2012. Recognition and treatment of shock. Apresentado em 11th European Veterinary Emergency and Critical Care Society (EVEECS) Congress. Barcelona, Espanha. p. 91-95

Duffy T. 2018. Anticoagulant Rodenticide Toxicity. In: Mazzaferro EM, editor. Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Small Animal Emergency and Critical Care. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. p. 25-30.

[ECHA] European Chemicals Agency [Internet]. [atualizado em 2022 Mar 20; acessado em 2022 Mar 21]. <https://echa.europa.eu/pt/information-on-chemicals/biocidal-products>

[EPA] United States Environmental Protection Agency [Internet]. [atualizado em 2021 Fev 19; acessado em 2022 Mar 11]. <https://www.epa.gov/rodenticides/rodent-control-pesticide-safety-review>

[EPA] United States Environmental Protection Agency [Internet]. [atualizado em 2021 Dez 6; acessado em 2022 Mar 11]. <https://www.epa.gov/rodenticides/restrictions-rodenticide-products>

Fisher P, O'Connor C, Wright G, Eason CT. 2004. Anticoagulant residues in rats and secondary non-target risk. *DOC Science Internal Series 188*.

Garrido VV, Viedma EC, Villar AF, Gafas AP, Rodríguez EP, Pérez JMP, Panadero FR, Martínez CR, Velázquez AS, Cuadradoj LV. 2014. Recommendations of Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 50(6):235–249.

Greer FR. 2010. Vitamin K the basics—What's new? *Early Human Development*. 86(1):43–47. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.015.

Hadler MR, Buckle AP. 1992. Forty-five years of anticoagulant rodenticides--past, present and future trends. *Proceedings of the Vertebrate Pest Conference*, 15(15): 149-155

Hawkins EC. 2020. Respiratory System Disorders. In: Nelson RW, Couto CG, editors. *Small Animal Internal Medicine*. 6th ed. Elsevier. p. 240-389.

Herring J, McMichael M. 2012. Diagnostic Approach to Small Animal Bleeding Disorders. *Topics in Companion Animal Medicine*. 27(2):73–80. doi:10.1053/j.tcam.2012.07.004.

Hopper K. 2017. Oxygen Therapy. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier. p.1481-1491

Horak KE, Fisher PM, Hopkins B. 2018. Pharmacokinetics of Anticoagulant Rodenticides in Target and Non-target Organisms. In: van den Brink NW, Elliott JE, Shore RF, Rattner BA editors. *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*. vol 5. Springer International Publishing. p. 87-108.

Jacob J, Buckle A. 2018. Use of Anticoagulant Rodenticides in Different Applications Around the World. In: van den Brink NW, Elliott JE, Shore RF, Rattner BA editors. *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*. vol 5. Springer International Publishing. p. 11-43.

Khan SA. 2017. Intoxication versus Acute, Nontoxicologic Illness: Differentiating the Two. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier. pp. 426-432.

Lawrence YA, Steiner JM. 2017. Laboratory Evaluation of the Liver. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 47(3): 539–553.

Lee JA. 2016. Decontamination and Detoxification of the Poisoned Patient. In: Hovda LR, Brutlag AG, Poppenga RH, Peterson KL, editors. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Small Animal Toxicology*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. p.3-18

Lee JA. 2017. Chemical Toxicoses. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier. p.1660-1670

Lefebvre S, Fourel I, Queffélec S, Vodovar D, Mégarbane B, Benoit E, Siguret V, Lattard V. 2017. Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences. In Malangu N, editor. *Poisoning - From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis*. IntechOpen. p. 11-32

- Lisciandro GR. 2011. Abdominal and thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and monitoring in small animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 21(2): 104–122
- Llewellyn E, Lourenço M, Ambury A. 2020. Recognition, Treatment and Monitoring of Canine Hypovolemic Shock in First Opinion Practice in the United Kingdom. *Topics in Companion Animal Medicine*.
- MacDonald K. 2017. Pericardial Diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier. p.3141-3165
- Madsen LM. 2010. Rat-Bait Roundup: Rodenticide Toxicoses. *Veterinary Technician*. 31(1)
- Manoel ALO, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, Macdonald RL, Abrahamson S. 2016. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Critical Care*. 20(1).
- McBride D. 2017. Fluid Therapy in Practice. World Small Animal Veterinary Association Congress Proceedings. Royal Veterinary College North Mymms, UK
- Means C. 2004. Anticoagulant Rodenticides. In: Plumlee KH, editor. *Clinical veterinary toxicology*. St. Louis, Mo: Mosby. p.444-446.
- Moore KE, Murtaugh RJ. 2001. Pathophysiologic characteristics of hypovolemic shock. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 31(6): 1115–1128.
- Mount, ME. 1988. Diagnosis and Therapy of Anticoagulant Rodenticide Intoxications. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 18(1): 115-130.
- Mount ME, Kim BU, Kass PH. 2003. Use of a test for proteins induced by vitamin K absence or antagonism in diagnosis of anticoagulant poisoning in dogs: 325 cases (1987-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 222(2):194–198. doi:10.2460/javma.2003.222.194.
- Murphy M. 2016. Anticoagulants. In Hovda LR, Brutlag AG, Poppenga RH, Peterson KL, editors. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Small Animal Toxicology*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. p.835-843
- Murphy MJ. 2018. Anticoagulant rodenticides. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Clinical Principles*. 3rd ed. Elsevier. p. 673-697.
- Murphy MJ, Talcott PA. 2012. Anticoagulant Rodenticides. In: Peterson ME, Talcott PA, editors. *Small Animal Toxicology*. 3rd ed. Elsevier Saunders; p. 435-445
- [NOAA] National Centers for Environmental information National Oceanic and Atmospheric Administrations [Internet]. 2016. [ atualizado em 2021 Mar 18; acedido em 2023 Mar 03]. <https://www.ncei.noaa.gov/news/meteorological-versus-astronomical-seasons>
- Pachtinger GE, Otto CM, Syring RS. 2008. Incidence of prolonged prothrombin time in dogs following gastrointestinal decontamination for acute anticoagulant rodenticide ingestion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 18(3): 285–291

- Peterson M. 2012. Toxicological Decontamination. In: Peterson ME, Talcott PA, editors. *Small Animal Toxicology*. 3rd ed. Elsevier Saunders. p. 73-83.
- Proulx A, Otto CM. 2012. Anticoagulant rodenticide intoxication. In: Day MJ, Kohn B, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine*. 2nd ed. British Small Animal Veterinary Association. p. 258-263.
- Rached A, Moriceau M, Serfaty X, Lefebvre S, Lattard V. 2020. Biomarkers Potency to Monitor Non-target Fauna Poisoning by Anticoagulant Rodenticides. *Frontiers in Veterinary Science*. 7().
- Rattner BA, Mastrotta FN. 2018. Anticoagulant Rodenticide Toxicity to Non-target Wildlife Under Controlled Exposure Conditions. In: van den Brink NW, Elliott JE, Shore RF, Rattner BA, editors. *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*. vol 5. Springer International Publishing. p. 45-86.
- Rieser TM. 2017. Shock. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier; p.1432-1438.
- Rozanski EA, Drobatz KJ, Hugher D, Scotti M, Giger U. 1999. Thrombotest (PIVKA) Test Results in 25 Dogs with Acquired and Hereditary Coagulopathies. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 9(2): 73–78.
- Rozanski, EA, Rush, JE, editors 2007. *A Color Handbook of Small Animal Emergency and Critical Care Medicine*. London: Manson Publishing.
- Russo R, Restucci B, Severino L. 2013. Recent Trends in Diagnosing Poisoning in Domestic Animals. *The Journal of Animal & Plant Sciences*. 23(2):657-665.
- Serrano S. 2012. Approach to the intoxicated patient. Apresentado em 11th European Veterinary Emergency and Critical Care Society (EVEECS) Congress. Barcelona, Espanha. p. 117-119
- Sheafor SE, Couto G. 1999. Anticoagulant Rodenticide Toxicity in 21 Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 35(1): 38–46.
- Silverstein D, Kellett-Gregory L. 2010. Current Thoughts on Coagulopathy Testing. *NAVC Clinician's Brief*. 5.
- Stroope S, Walton R, Mochel JP, Yuan L, Enders B. 2022. Retrospective Evaluation of Clinical Bleeding in Dogs With Anticoagulant Rodenticide Toxicity - A Multi-Center Evaluation of 62 Cases (2010-2020). *Frontiers in Veterinary Science*. 9
- Sullivan ML. 2017. Tachypnea, Dyspnea, and Respiratory Distress. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 8th ed. Elsevier. p.518-522.
- Thomer AJ, Beer KAS. 2018. Anticoagulant rodenticide toxicosis causing tracheal collapse in 4 small breed dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 0(0): 1–6
- Tran M, King NC. 2016. Epidemiology and symptomatology of long acting anticoagulant rodenticide poisoning. *Journal of Epidemiological Research*. 2(2)
- Waddell LS, Poppenga RH, Drobatz KJ. 2013. Anticoagulant rodenticide screening in dogs: 123 cases (1996–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242(4): 516-521.

Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. 2005. Anticoagulant Rodenticides. *Toxicol Rev.* 24(4): 259-269

Winter WE, Flax SD, Harris NS. 2017. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Laboratory Medicine.* 48(4):295–313. doi:10.1093/labmed/lmx050.

[WHO] World Health Organization. 1995. Anticoagulant Rodenticides Environmental health criteria. Geneva: World Health Organization

Valchev I, Binev R, Yordanova V, Nikolov Y. 2008. Anticoagulant Rodenticide Intoxication in Animals – A Review. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences.* 32(4): 237-243.

Vandenbroucke V, Bousquet-Melou A, DeBacker P, Croubels S. 2008. Pharmacokinetics of eight anticoagulant rodenticides in mice after single oral administration. *Journal of Veterinary pharmacology and therapeutics.* 31(5): 437–445.

Zeiler J, Idell S, Norwood S, Cook A. 2020. Hemothorax: A Review of the Literature. *Clinical Pulmonary Medicine.* 27(1): 1–12.