

ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA INTOXICAÇÃO POR FLUOROACETATO DE SÓDIO EM ANIMAIS DOMÉSTICOS: REVISÃO

Clinical and therapeutics aspects of fluoroacetate intoxication in domestic animals: review

Rita de Cássia COLLICCHIO-ZUANAZE¹, Michiko SAKATE²

RESUMO

O fluoroacetato de sódio (FAS) ou composto 1080 é um potente rodenticida que foi amplamente utilizado a partir de 1946 para o controle de roedores e predadores domésticos e que hoje tem seu uso proibido por lei em diversos países. O FAS também pode ser encontrado naturalmente como substância ativa de algumas plantas tóxicas no Brasil, Austrália e África do Sul. Os efeitos tóxicos do FAS são provocados pela ação do seu metabólito tóxico, o fluorocitrato, que age competitivamente com a enzima aconitase promovendo o acúmulo de citrato e o bloqueio do ciclo de Krebs e déficit na produção de energia. Sua toxicidade caracteriza-se pelo acúmulo de citrato no organismo, que exerce efeito quelante sobre o cálcio sérico levando a hipocalcemia e pelos seus efeitos cardiotoxícos e neurotóxicos. A cardiotoxicidade é expressa em forma de arritmias de graus variados até fibrilação e parada ventricular, e a neurotoxicidade apresenta-se como ataxia, excitação e convulsões. As alterações clínicas relacionadas à intoxicação pelo FAS são muito variáveis devido à grande diferença na sensibilidade tanto individual como entre as espécies acometidas. Diversos casos de intoxicação no homem e principalmente em animais domésticos já foram registrados desde que o FAS começou a ser utilizado como rodenticida, o que continua estimulando pesquisas a respeito dos quadros clínicos da intoxicação e pela procura de um antídoto potencialmente efetivo.

Palavras-chave: fluoroacetato de sódio; rodenticida; manifestações clínicas; tratamento, animais

ABSTRACT

The sodium monofluoroacetate (FAC) or Compound 1080 is a potent rodenticide widely used for rodents and vertebrate pest control since 1946. It was prohibited in many countries because of its high toxicity. The FAC is also naturally found in some toxic plants as active principle in Brazil, Australia and South Africa. The toxic effects are caused by fluoroacetate metabolite, the fluorocitrate. This metabolite blocks the body energy production by inhibiting the Krebs cycle, resulting in neurological and cardiac clinical signs and hypocalcemia due to increased citrate and its calcium quelant effect. The cardiotoxicity is presented by cardiac arrhythmias as ventricular fibrillation and cardiac arrest. The neurotoxicity is demonstrated by ataxia, hyperexcitation and convulsion. The clinical variability is evident in the fluoroacetate intoxication due to the different sensitivity among individuals and species. Many cases of intoxication involving the human and domestic animals have been diagnosed since FAC was discovered and used as rodenticide. Therefore, many researches are looking for the toxic characteristic of clinical signs and effective antidotes.

Keywords: sodium monofluoroacetate, review, clinical signs, treatment, animals.

1- Definição e mecanismo de ação toxicológica do fluoroacetato de sódio (FAS)

Os fluoroacetatos ou ácidos fluoroacéticos, dentre eles o fluoroacetato de sódio (FAS) (composto 1080) e o metil fluoroacetato (composto

¹ Rita de Cássia Collicchio Zuanaze, Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, Distrito de Rubião Jr., s/n. CP. 560 Botucatu-SP - CEP 18618-000, Tel/Fax: (14) 3811-6280 ou 3811-6067, ritacollizuanaze@yahoo.com.br.

² Médica Veterinária. Professora Assistente Doutora do Departamento de Clínica, Veterinária da FMVZ- Unesp- Botucatu-SP.

1081) são compostos que foram amplamente utilizados no controle de roedores e predadores mamíferos (ATZERT, 1986). São substâncias hidrossolúveis, insípidas e extremamente tóxicas para roedores, homem e outros mamíferos, podendo ser causa de intoxicações acidentais, principalmente em cães e gatos. Casos de intoxicações secundárias podem ocorrer em carnívoros após ingestão de carcaças de outros animais envenenados, ou pela ingestão do agente tóxico no conteúdo do vômito destes animais (OSWEILER, 1998).

Devido à alta toxicidade do FAS, o seu uso foi limitado em alguns países, inclusive no Brasil, sendo que os poucos usuários deste produto, atualmente, seguem normas técnicas impostas pela ASTM (*American Society for Testing and Materials*) ou por órgãos governamentais relacionados à saúde pública. No entanto, o uso do FAS no Brasil é feito geralmente de forma ilegal (PALERMO NETO e MORAES-MOREAU, 1995).

O ácido fluoroacético foi identificado no ano de 1944 por Marais como substância ativa de uma planta encontrada na África do Sul, de nome *Dichapetalum cymosum* ("gifblaar"), conhecida por causar intoxicações em ovelhas. No Brasil, esta substância ativa pode ser encontrada naturalmente em plantas como *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) (OLIVEIRA, 1963) e *Arrabidaea bilabiata* (KREBS et al., 1994). Em outros países da América do Sul, a mesma substância ativa pode ser encontrada na *Acacia georginae* (OELRICH e MCEWAN, 1962);

no *Gastrolobium spp* e no *Oxylobium sp.*, na Austrália (APLIN, 1968) e na África do Sul em *Dichapetalum spp* (VICKERY e VICKERY, 1973).

Os efeitos tóxicos do fluoroacetato são decorrentes da ação do fluorocitrato, metabólito ativo do fluoroacetato formado no organismo, por meio da "Síntese Letal". O FAS é incorporado à acetil coenzima A formando a fluoroacetil coenzima A, que se conjuga ao oxaloacetato no ciclo de Krebs, resultando em fluorocitrato. A semelhança estrutural entre os radicais FCH₂ do fluoroacetato com o CH₃ do acetato permite que o FAS mimetize sua função e se incorpore ao ciclo de Krebs, transformando-se em fluorocitrato. Este age competitivamente, bloqueando a ação da aconitase, impedindo a conversão de citrato em isocitrato, interrompendo diretamente o ciclo do ácido cítrico ou ciclo de Krebs (Figura 1). Assim, o citrato acumula-se em todos os tecidos, principalmente no miocárdio e no sistema nervoso central (SNC) e em menor quantidade no fígado (GAL et al., 1956) e o citrato acumulado nos tecidos exerce ação quelante do cálcio sérico (OMARA e SISODIA, 1990). O acúmulo do citrato no miocárdio também foi descrito em coelhos (HUANG et al., 1980). A excreção do citrato acumulado no organismo está diretamente relacionada às condições metabólicas na intoxicação. Há uma considerável diminuição da excreção do citrato nos quadros de acidose e acidificação da urina, que ocorrem comumente nos casos de intoxicação pelo FAS, descritos em relatos de intoxicações no homem (CHI et al., 1999).

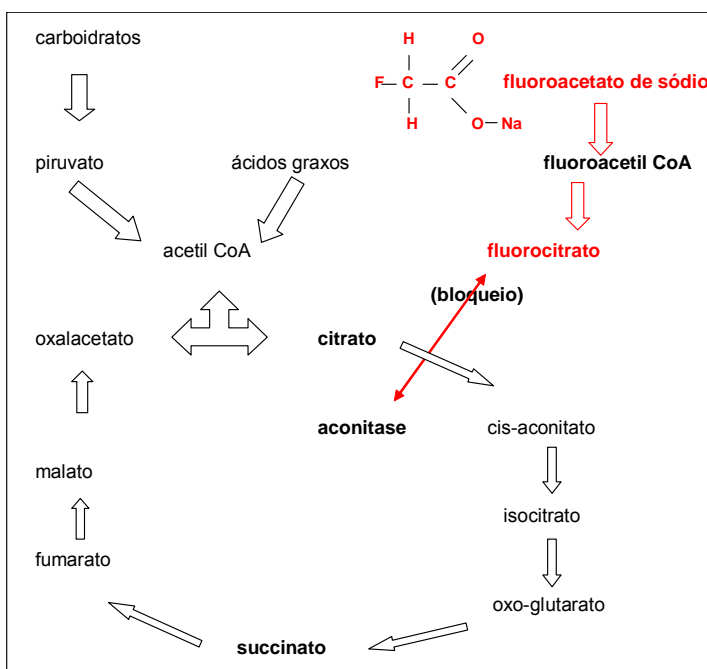


Figura 1: Ciclo de Krebs e o bloqueio deste pelo fluorocitrato, metabólito tóxico do fluoroacetato de sódio.

A inibição do ciclo de Krebs pelo FAS provoca diminuição da produção de ATP em até 50% pela redução do metabolismo da energia oxidativa, havendo também diminuição da oxidação do acetato e da síntese hepática de acetoacetato. A utilização de acetoacetato nos tecidos é inibida e há um acúmulo de ceto-substâncias no sangue que são excretadas pela urina. Há também diminuição da utilização de piruvato na incorporação de CO₂ nos ácidos orgânicos (NOVÁK et al., 1972).

2- Neurotoxicidade e cardiotoxicidade na intoxicação pelo FAS – manifestações clínicas

Os efeitos clínicos e patológicos, presentes na intoxicação pelo FAS, são divididos entre sinais cardiovasculares e neurológicos que variam de acordo com a espécie animal, com intensidade dose-dependente e variações individuais. Arritmias ventriculares e depressão do miocárdio ocorrem predominantemente em cavalos, cabras, coelhos e macacos, no entanto, nos cães, as alterações no SNC são predominantes. Os gatos, porcos, ratos e hamsters podem apresentar as formas cardíacas e nervosas, havendo predominância dos efeitos cardíacos nos gatos (HUMPHREYS, 1988). Todavia, estudos mais recentes verificaram a importância das manifestações neurológicas que são também predominantes nesta espécie (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2002).

Diferenças no tempo de início da sintomatologia, seqüência e duração dos sinais clínicos foram encontradas em indivíduos de espécies diferentes ou dentro de uma mesma espécie em estudo com carnívoros marsupiais (MCILROY, 1981). A sensibilidade celular ao FAS pode ser bastante variável, podendo esta ser atribuída a diferenças morfológicas e do grau de permeabilidade da membrana celular ao FAS. Diferenças funcionais entre grupos celulares podem influenciar na sensibilidade ao FAS (BUFFA e PASQUALI-RONCHETTI, 1977). A variação na resposta celular ao FAS pode ser um dos fatores responsáveis pelos diferentes graus de sensibilidade entre as espécies animais na intoxicação pelo FAS.

Em estudo sobre as anormalidades hemodinâmicas na intoxicação pelo FAS, Chi et al. (1999) verificaram que a hipotensão é um sinal clínico característico que antecede o óbito em humanos. A diminuição da resistência vascular e o aumento do débito cardíaco são alterações hemodinâmicas importantes. As ocorrências de acidose metabólica, choque e aumento da creatinina sérica sugerem um prognóstico reservado. A vasodilatação e

subseqüente choque vasculotóxico em humanos podem ser causados pelo efeito direto do fluoroacetato na parede dos vasos por inibir o ciclo de Krebs e pela acidose metabólica causada pelo bloqueio do metabolismo aeróbico celular (CHI et al., 1999).

Chi et al. (1996), em estudo de 38 casos clínicos de intoxicação por FAS, relataram a apresentação clínica e fatores para prognóstico em humanos. Verificaram 18% de mortalidade, sendo náuseas e vômitos os sintomas mais comuns além da presença de dor abdominal, alterações respiratórias, agitação e convulsões. Achados eletrocardiográficos não específicos, tais como taquicardia sinusal e anormalidades em segmento ST e onda T estavam presentes em 72% dos casos. Hipocalcemia e hipocalemia foram os achados mais significativos relacionados a eletrólitos. Foram descritos também quadros clínicos mais graves, nos quais a ocorrência de hipotensão, taquicardia ventricular, fibrilação atrial, aumento da creatinina sérica e diminuição do pH sugeriram um mau prognóstico, apresentando como período crítico até 48 horas da intoxicação.

Dentre os inibidores do ciclo de Krebs, o FAS caracteriza-se por aumentar os níveis de glicose e glicogênio séricos, assim como, a concentração de amônia cerebral (MARRAZZI e HOLLIDAY, 1981).

Peters et al. (1981) reportaram um caso de intoxicação sub-aguda por FAS em humano no qual convulsões e arritmias cardíacas representaram sinais terminais. O exame histológico demonstrou miocardite intersticial focal, congestão dos pulmões, fígado e rins. Verificaram que a elevação dos níveis de citrato nos tecidos é, de certa forma, patognomônica da intoxicação por compostos organofluorados.

Na intoxicação aguda pelo FAS, o aparecimento dos sinais clínicos acontece em média a partir de 30 minutos a duas horas após a ingestão do agente tóxico. As intoxicações sub-agudas e crônicas podem ocorrer principalmente em ruminantes, sendo mais comum em ovelhas, que apresentam certa tolerância ao fluoroacetato encontrado em algumas espécies de plantas tóxicas (OLIVER et al., 1979).

Schultz et al. (1982) realizaram estudo sobre os efeitos clínicos, principalmente cardíacos e histopatológicos, em ovelhas, produzidos nas intoxicações agudas e crônicas pelo FAS. Os autores concluíram que os sinais clínicos e as alterações hemodinâmicas indicam que a ocorrência de parada respiratória concomitante à disfunção miocárdica foi responsável pelo óbito dos animais. A ocorrência de taquicardia é freqüentemente

acompanhada por alterações inespecíficas da repolarização ventricular, como desnivelamento do segmento ST e alterações na polaridade e amplitude das ondas T, comumente associados à dissociação atrioventricular (AV) e focos ectópicos de despolarização ventricular. Concluíram também que os níveis de citrato no sangue não caracterizam valor diagnóstico definitivo.

Schultz et al. (1982) e Annison et al. (1960) concluíram que o FAS tem efeito cumulativo em ovinos, nos quais a administração de repetidas doses sub-letais causou o óbito destes animais.

As doses orais tóxicas do FAS descritas nas diferentes espécies são: 0,2-7mg/kg em roedores, 0,5-2mg/kg em humanos, 0,3-0,7mg/kg em caprinos, 0,5-1,75mg/kg em eqüinos, 0,3-0,4mg/kg em suínos, 0,15-0,62mg/kg em bovinos, 0,25-0,5mg/kg em ovinos, 10-30mg/kg em aves, 0,096-0,2mg/kg em caninos e 0,3-0,5mg/kg nos felinos (HUMPHREYS, 1988).

3- Aspectos clínicos da intoxicação por FAS em pequenos animais

Gammie (1980) relatou um caso de intoxicação por FAS em gato com quadro clínico de evolução de seis horas após ingestão do tóxico. O animal apresentou vômitos, respiração abdominal rápida, marcante hiperexcitabilidade à luz e a estímulos externos, moderada congestão pulmonar bilateral, mucosas róseas e midríase irresponsiva à luz. Sialorréia e vocalização também foram observadas. Com prognóstico reservado, a terapia foi instituída por meio de suplementação de oxigênio, 5mL de gluconato de cálcio 10% subcutâneo, diazepam 5mg intramuscular e 3mg subcutâneo e furosemida 5mg intramuscular, obtendo-se melhora parcial em 1 semana.

Outro estudo realizado em gatos verificou que a intoxicação experimental pelo FAS intravenosa, na dose de 3mmol/kg, causou significativa diminuição no cálcio ionizado e grave acidose metabólica com aumento nos níveis de lactato e piruvato. Não houve alterações significativas na pressão arterial. Neste mesmo estudo, a correção do cálcio com cloreto de cálcio prolongou o período de sobrevivência dos animais de 94 para 166 minutos. Os animais tratados com monoacetato de glicerol (Monoacetin®) apresentaram um agravamento no quadro de acidose metabólica (TAITELMAN et al., 1983).

Raabe (1981) estudou o bloqueio da ação dos neurônios inibitórios no córtex motor de gatos adultos sob ação do FAS, que provocou o aumento

da concentração de amônia no SNC. O estudo mostrou a inativação prévia da saída de íons cloro nos neurônios motores, suprimindo a geração do potencial de ação por inibição cortical pós-sináptica. O efeito do FAS nesta inibição é provocado por ação direta deste na intoxicação e não mediada pelo aumento da amônia.

Os sinais clínicos apresentados por gatos adultos, após a administração oral de 0,45mg/kg de FAS, são episódios de vômito e diarreia inicialmente, dor abdominal, hipotermia, midríase irresponsiva bilateral, agitação, taquipnéa, hiperexcitabilidade, hiperreflexia, vocalização e miados constantes, episódios convulsivos tetânicos com apnéia transitória, prostração e eventualmente óbito. O período de latência observado para o início das manifestações clínicas variam de quatro a seis horas após a intoxicação (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2002).

A hipotermia pode ser observada em algumas situações específicas, em que haja uma diminuição da produção de calor por ação direta no centro de termorregulação no hipotálamo, como durante a ação de alguns anestésicos depressores do SNC, situações que diminuem a atividade muscular e o metabolismo corpóreo (HASKINS, 1995). A manutenção da temperatura corpórea em situações metabólicas desfavoráveis é bastante limitada. Os gatos intoxicados pelo FAS apresentam um desequilíbrio na termorregulação, secundário ao bloqueio do suprimento energético e diminuição do metabolismo corpóreo. A produção e a condutividade de calor corpóreo são altamente influenciadas pelo suprimento energético proveniente das reservas glicolíticas (HASKINS, 1995). Por outro lado, cães intoxicados com FAS apresentam inicialmente hipertermia (DE PAULA, 2000), verificada durante os períodos de hiperexcitabilidade e convulsões tônico-clônicas, ao invés de hipotermia como descrita em gatos (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2002).

4- Aspectos diagnósticos na intoxicação pelo FAS

O diagnóstico da intoxicação pelo FAS é realizado basicamente no histórico de ingestão do agente tóxico e nos achados clínicos, no entanto, existem poucos estudos relacionados ao diagnóstico com auxílio laboratorial e ao prognóstico. Quadros de hipotensão e acidose metabólica prolongados com aumento de creatinina sérica sugerem prognóstico desfavorável na intoxicação pelo FAS (CHI et al., 1996; CHI et al., 1999).

O citrato sérico pode ser investigado como um indicador periférico da presença de compostos

que inibam o seu metabolismo, como é o caso do FAS, por meio do seu metabólito tóxico, o fluorocitrato (BOSAKOWSKI e LEVIN, 1986). Neste estudo, os efeitos deste composto foram comparados em cães e ratos, nos quais o aumento dos níveis de citrato sérico estava relacionado ao aparecimento e à gravidade dos sinais clínicos e posterior óbito. Os níveis de cálcio sérico total são inversamente proporcionais aos níveis de citrato sérico, explicando assim, o efeito quelante do cálcio.

O fluoroacetato aumenta os níveis de glicose e glicogênio séricos, assim como, a concentração de amônia cerebral. A hiperglicemia pode ser um achado consistente na intoxicação pelo FAS (MARRAZZI e HOLLIDAY, 1981). Estes autores comprovaram que na intoxicação pelo fluoroacetato, ocorre especificamente o bloqueio do ciclo de Krebs e as convulsões ocorrem pela diminuição do suprimento energético cerebral. A hiperglicemia induzida pelo fluoroacetato é decorrente do aumento dos níveis de cortisol endógeno que tem seu metabolismo prejudicado na intoxicação pelo FAS decorrentes da diminuição dos níveis de ATP necessários para sua metabolização no fígado. Ocorre conseqüentemente uma hiperglucagonemia acompanhada de hipoinsulinemia nos animais intoxicados pelo FAS (BALLARD e HYDE, 1967).

Gatos intoxicados com FAS, apresentam hiperglicemia, elevações das enzimas musculares esquelética e fração cardíaca (CK e CK-MB, respectivamente), hipocalemia, hipocalcemia relacionada ao cálcio ionizado e hipofosfatemia, devendo-se considerar a realização deste perfil bioquímico como auxílio ao diagnóstico da intoxicação por fluoroacetato (SAKATE et al., 2003). Em outro estudo (COLLICCHIO-ZUANAZE et al., 2001) verificaram que gatos intoxicados experimentalmente com FAS apresentaram leucopenia e trombocitopenia, 12 a 24 horas após a ingestão do agente tóxico.

O diagnóstico definitivo da intoxicação pelo FAS pode ser realizado por meio da análise toxicológica do FAS que foi desenvolvida principalmente para métodos qualitativos para detecção em iscas líquidas, amostras de solo, conteúdo gástrico ou vômito, sangue e tecidos contendo o agente tóxico em misturas de fluoreto de sódio e determinações fluorométricas para dosagens em plantas tóxicas contendo o ácido fluoroacético (MCGARY e MELOAN, 1982; SAKAI e MIYAHARA, 1981). A presença de resíduos do agente tóxico, principalmente em tecidos, é de difícil detecção em análises quantitativas (OSWEILER, 1988). Técnicas envolvendo cromatografia gasosa para determinação do FAS como ácido livre em

solventes aquosos, também foram desenvolvidas. (KIMBALL e MISHALANIE, 1993). Estudos mais recentes descreveram um método bastante sensível por eletroforese de zona capilar, para detecção do FAS em iscas contendo o rodenticida (FUYU e HUIFANG, 1996). A análise quantitativa do FAS pode ser realizada com técnicas de cromatografia gasosa (CG) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (OZAWA e TSUKIOKA, 1989; MINNAAR et al., 2000; DEMARCHI et al., 2001; SPORKERT et al., 2002)

O principal diagnóstico diferencial da intoxicação pelo FAS é feito em relação a intoxicações por estricnina, também um potente rodenticida. Seu mecanismo de ação tóxica e evolução clínica diferem quando comparados ao FAS, no entanto os sinais clínicos, principalmente no estágio convulsivo são bastante similares. O exame toxicológico e o aumento significativo dos níveis de citrato no tecido renal diferenciam a intoxicação pelo fluoroacetato com a estricnina. A elevação dos níveis de citrato nos tecidos e no sangue é, de certa forma, patognomônico da intoxicação por compostos organofluorados (EGYED, 1978). Outras intoxicações que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial na intoxicação pelo FAS, são aquelas que também causam quadros clínicos agudos e que levam a alterações neurológicas com potencial evolução para quadros convulsivos, como os carbamatos, organofosforados, organoclorados e chumbo.

5- Tentativas terapêuticas na intoxicação pelo FAS

A maioria das tentativas de reversão dos efeitos tóxicos do FAS tem falhado. A terapia deve tentar impedir a ação do fluorocitrato no bloqueio do ciclo de Krebs ou bloquear a rápida metabolização do fluoroacetato em fluorocitrato. O emprego de compostos fornecedores de íons acetato como o monoacetato de glicerol (MonoacetinÔ) (CHENOWETH et al., 1951) ou a acetamida, vem demonstrando resultados experimentais satisfatórios nas intoxicações pelo FAS (SCHVARTSMAN, 1991). No entanto, existem controvérsias sobre sua eficácia, principalmente sobre o SNC, e quanto ao seu mecanismo de ação. A ausência de convulsões com o uso do MonoacetinÔ indica que há diminuição na síntese do fluorocitrato ou interferência na passagem deste pela barreira hematoencefálica. Em outro estudo, Peters et al. (1965) concluíram que o monoacetato de glicerol permite um prolongamento no tempo de

sobrevida quando fornecido até 20 minutos após a intoxicação, o que representaria o tempo de metabolização do fluoroacetato em fluorocitrato após injeção intraperitoneal em ratos.

A utilização de carvão ativado e outras 5 tipos de resinas de troca iônica, por via oral, para a descontaminação gastrointestinal em ratos intoxicados experimentalmente com FAS foi estudado por Norris et al. (2000) e concluíram que o colestipol pode diminuir a mortalidade, se administrado até 30 minutos após a intoxicação.

A eficácia do tratamento da intoxicação pelo FAS em cães com monoacetato de glicerol foi estudada por Rammel et al. (1985), sendo necessárias doses acima de 100mg/kg deste medicamento para se obter um aumento significativo nos níveis de acetato circulante, sendo também eficaz somente se administrado de forma precoce durante a intoxicação.

Huang et al. (1980) estudaram o efeito profilático da reserpina na prevenção dos distúrbios cardíacos causados pelos derivados do ácido monofluoroacético em coelhos. O estudo teve por objetivo avaliar, se a reserpina previne a estimulação adrenérgica de aminas vasoativas (catecolaminas e serotoninas) que são liberadas durante a intoxicação, como mecanismo compensatório para a deficiência do suprimento energético para o

coração. Os autores concluíram que a depleção das catecolaminas, com o uso da reserpina, pode ser benéfico na intoxicação pelo FAS em coelhos, no entanto, sua ação foi profilática e não terapêutica.

O gluconato de cálcio a 10% também é indicado como tratamento coadjuvante para antagonizar a hipocalcemia causada pelo FAS, e o succinato de sódio e o cetoglutarato alfa sódico foram selecionados, experimentalmente, como potentes antídotos em camundongos (OMARA e SISODIA, 1990). De acordo com estes autores, estudos adicionais envolvendo parâmetros bioquímicos em espécies diferentes são necessários para confirmar a eficiência e o mecanismo de ação da combinação de gluconato de cálcio e succinato de sódio.

A utilização do succinato de sódio e gluconato de cálcio a 10% como protocolo terapêutico na intoxicação por fluoroacetato em gatos permite uma normalização mais precoce do pH, bicarbonato de sódio e cálcio ionizado, revertendo assim, de maneira mais eficiente os quadros de acidose metabólica e hipocalcemia (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2002). O percentual de sobrevivência é maior entre os animais tratados com este protocolo (fig. 2 - A e B). Outro fator importante na terapia desta intoxicação é o controle das convulsões tetânicas com o uso de anticonvulsivantes, como os benzodiazepínicos e principalmente os barbitúricos.

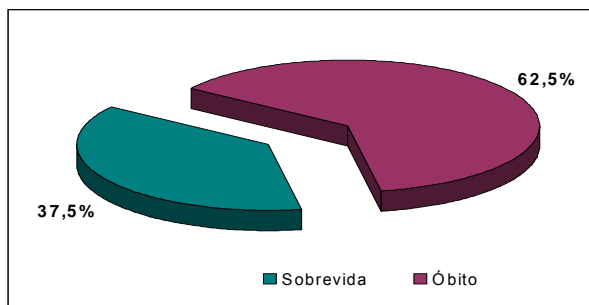
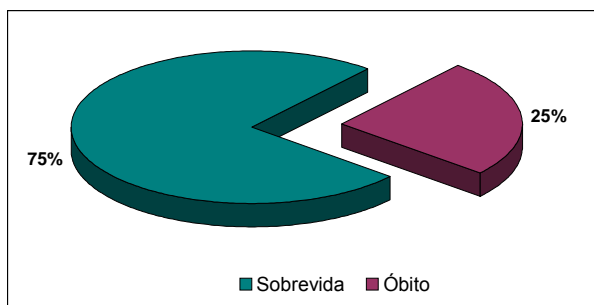


Figura 2. Resultados percentuais entre óbitos e sobrevivência obtidos em intoxicação experimental por fluoroacetato de sódio em gatos, com a utilização do gluconato de cálcio 10% e succinato de sódio como protocolo terapêutico A) relação entre sobrevivência e óbito no grupo de 8 animais tratados. B) relação entre sobrevivência e óbito no grupo de 8 animais não tratados (COLLICCHIO-ZUANAZE, 2002).

Em estudo da intoxicação experimental por FAS em cães (DE PAULA, 2000), verificou-se que não houve diferenças estatísticas significativas em resposta ao tratamento nos grupos de animais tratados com monoacetato de glicerol, gluconato de cálcio a 10% e o grupo controle, sem tratamento. No entanto, quando comparada a taxa de sobrevivência entre os animais dos diferentes grupos, houve uma maior sobrevivência entre aqueles tratados com o gluconato de cálcio.

6- Comentários

O quadro de intoxicação pelo FAS exerce ação multifatorial e envolve vários sistemas do organismo, incluindo parte importante do metabolismo celular, com conseqüências clínicas variadas. A terapia da intoxicação pelo FAS deve envolver múltiplos objetivos, partindo-se do princípio de que há particularidades nas diferentes espécies e extrema variação da sensibilidade individual ao

agente tóxico que também é dose-dependente.

Restabelecer o ciclo de Krebs e promover a continuidade do metabolismo oxidativo do organismo é um fator de grande importância nas tentativas terapêuticas da intoxicação por FAS. A utilização do succinato de sódio pode ser uma alternativa em meio a estas tentativas terapêuticas e conseqüentemente promover a manutenção do equilíbrio ácido-básico e também o aumento da eliminação renal do tóxico e seus coadjuvantes como o citrato. A reposição dos níveis de cálcio ionizado no organismo para manutenção das funções cardíacas e o controle das crises convulsivas com o uso de anticonvulsivantes para manter a integridade do SNC aumentam as chances de sobrevivência dos animais intoxicados.

No entanto, a diversidade da gravidade dos sinais clínicos e a variação na sensibilidade individual ao FAS faz com que as tentativas terapêuticas sejam dependentes da resposta individual à intoxicação e também da realização de um diagnóstico rápido e correto. Assim, outros estudos são necessários para o aprimoramento de condutas diagnósticas mais elaboradas e direcionadas, tendo como objetivo um maior conhecimento da fisiopatologia dos efeitos clínicos conseqüentes à intoxicação, dos aspectos bioquímicos e hematimétricos. A partir destas pesquisas, o estabelecimento de condutas terapêuticas poderá ser mais eficiente.

7- Referências Bibliográficas

ANNISON, E.F.; HILL, K.J.; LINDSAY, D.B. et al. Fluoroacetate poisoning in sheep. **J. Comp. Pathol.**, v. 70, p. 145-55, 1960.

APLIN, T.E.H. Poison plants of Western Australia. Toxic species of genera *Gastrolobium* and *Oxylobium*. **J. Agric. West. Aust.**, v. 8, p.42-52, 1968.

ATZERT, S.P. A review of sodium monofluoroacetate its properties, toxicology and use in predator and rodent control. Special Scientific report on Wildlife 146. U.S. Department of the interior, 1971. APUD CALVER, M.C. & KING D.R. Fluoroacetate lesions in wildlife management, bio-ethics and co-evolution, **J. Biol. Educ.**, v.20, p.257-62, 1986.

BALLARD, C.L.; HYDE, P.M. Effect of insulin on blood glucose and corticosterone levels in sodium fluoroacetate induced diabetes. **Proc. Soc. Exp Biol. Med.**, v.124, p.316-20, 1967.

BOSAKOWSKI, T.; LEVIN, A.A. Serum citrate as a peripheral indicator of Fluoroacetate and Fluorocitrate Toxicity in Rats and Dogs. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v.85, p.428-36, 1986.

BUFFA, P.; PASQUALI-RONCHETTI, I. Biochemical Lesions of Respiratory Enzymes and Configurational Changes of Mitochondria in vivo. **Cell Tissue Res.**, v.183, p. 1-23, 1977.

CHENOWETH, M.B.; KANDEL, A.; JOHNSON, L.B. et al. Factors influencing fluoroacetate poisoning. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 102, p.31-49, 1951.

CHI, C-H.; CHEN K-W.; CHAN S-H. et al. Clinical Presentation and Prognostic Factors in Sodium Monofluoroacetate Intoxication. **Clin. Toxicol.**, v.34, p.707-12, 1996.

CHI, C-H.; LIN, T-K.; CHEN, K-W. Hemodynamic abnormalities in sodium monofluoroacetate intoxication. **Hum. Exp. Toxicol.**, v.18, p. 351-53, 1999.

COLLICCHIO-ZUANAZE, R.C. **Intoxicação por fluoroacetato de sódio: avaliações clínica, hemogasométrica, eletrocardiográfica e da eficácia do gluconato de cálcio e succinato de sódio como protocolo terapêutico.** Botucatu, 2002. 133p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

COLLICCHIO-ZUANAZE, R.C.; LANGRAFE, L.; TAKAHIRA, R.K. et al. Perfil hematológico de gatos intoxicados experimentalmente com monofluoroacetato de sódio. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE MEDICINA FELINA, 2, 2001, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro: Núcleo de Ciência Veterinária, 2001, p. 24, 1 CD-ROM.

DEMARCHI, A.C.C.; MENEZES, M.L.; MERCADANTE, A. et al. Determination of the sodium monofluoroacetate in serum by gas chromatography. **Chromatographia.**, v. 54, n.5-6, p.402-404, 2001.

DE PAULA, L.F. **Intoxicação por fluoroacetato em cães: avaliação clínica e eletroencefalográfica do tratamento com monoacetato de glicerol e gluconato de cálcio.** Botucatu, 2000. 106p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista.

EGYED, M.N. Mass poisoning in dogs associated with feeding meat contaminated with organofluoride (sodium fluoroacetate or fluoroacetamide). **Refu. Vet.**, v.35, p.9-11, 1978.

FUYU, G.; HUIFANG, W.; YI, L. Sensitive and selective method for the determination of sodium monofluoroacetate by capillary zone electrophoresis. **J. Chromatogr.**, v.719, n.2, p. 421-26, 1996.

GAL, E.M.; PETERS, R.A.; WAKELIN, R.A. Some effects of synthetic fluoro-compounds on the metabolism of acetate and citrate. **Biochem. J.**, v. 64, p. 161-8, 1956.

GAMMIE, J. Sodium fluoroacetate poisoning in a cat. **Can. Vet. J.**, v.21, p.64, 1980.

HASKINS, H-K. Thermoregulation, hypothermia, hyperthermia. In: ETTINGER & FELDMAN, **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Saunders Company, Philadelphia, v.1, cap. 5, p. 26-30, 1995.

HUANG, T.Y.; PANG, X.Q.; CH'ANG, H.L. Prophylactic effect of reserpine in cardiac failure caused by monofluoroacetic acid derivatives. **Acta Pharmacol. Toxicol.**, v.47, p. 78-80, 1980.

HUMPHREYS, D.J. **Veterinary toxicology**. 3.ed. London: Bailliere Tindall, 1988, 356p.

KIMBALL, B.A.; MISHALANIE E.A. Gas chromatographic determination of sodium monofluoroacetate as the free acid in an aqueous solvent. **J. Chromatogr.**, 634 (2), p. 289-296, 1993.

KREBS, H.C.; KEMMERLING, W.; HABERMEHL, G. Qualitative and quantitative determination of fluoroacetic acid in *Arrabidea bilabiata* and *Palicourea marcgravii* by F-NMR spectroscopy. **Toxicon**, v.32, p.909-13, 1994.

MARRAZZI, M.A.; HOLLIDAY, J.F. Comparison of insulin hypoglycemia-induced and fluoroacetate-induced convulsions in gold thioglucose lesioned mice. **Biochem. Pharmacol.**, v.30, p.3231-7, 1981.

MCGARY, E.D.; MELOAN, C.E. A rapid qualitative method for the detection of monofluoroacetic acid (1080) in the presence of sodium fluoride in liquid baits. **Analytical Letters**, v.15 (12), p. 1051-56, 1982

MCILROY, J.C. The sensitivity of Australian animals to 1080 poison. I. Intraspecific variation and factors

affecting acute toxicity. II. Marsupial and eutherian carnivores. **Aust. Wildl. Res.**, v. 8, p. 369-83, 1981.

MINNAAR, P.P.; SWAN, G.E.; McCRINDLE, R.I. et al. A high-performance liquid chromatographic method for the determination of monofluoroacetate. **J. chromatogr. sci.**, v. 38 (1), p.16-20, 2000.

NORRIS, W.R.; TEMPLE, W.A.; EASON, C.T. et al. Sorption of fluoroacetate (compound 1080) by colestipol, activated charcoal and anion-exchange in resins in vitro and gastrointestinal decontamination in rats. **Vet. Hum Toxicol.**, v.42 (5), p. 269-75, 2000.

NOVÁK, L.; MISUSTOVÁ, J.; HOSEK, B. Course of respiratory exchange and body temperature in mice after repeated administration of fluoracetate: a indicator of aconitase activity *in vivo*. **Physiol. Bohemoslov.**, v.21, p.53-61, 1972.

OERLICH, P.B.; MCEWAN, T. The toxic principles of *Acacia georginae*. **Queensl. Agric. Sci.**, v. 19, p. 1-16. 1962.

OLIVEIRA, M.M. Chromatographic isolation of monofluoroacetic acid from *Palicourea marcgravii*, St. Hill. **Experientia**, v. 19, p. 586, 1963.

OLIVER, A.J.; KING, D.R.; MEAD, R.J. Fluoroacetate tolerance, a genetic marker in some Australian mammals. **Aust. J. Zool.**, v.27, p.362-72, 1979.

OMARA, F.; SISODIA, C.S. Evaluation of potential antidotes for sodium fluoroacetate in mice. **Vet. Hum. Toxicol.**, v.32, p.427-9, 1990.

OSWEILER, G.D. Rodenticidas. In: OSWEILER, G.D. **Toxicologia Veterinária**, Artes Médicas, Porto Alegre, v. 1, cap. 22, p. 300-26, 1998.

OZAWA, H.; TSUKIOKA, T. Determination of sodium monofluoroacetate in soil and biological samples as the dichloroanilide derivative. **J. Chromatogr.**, v. 473, p. 251-9, 1989.

PALERMO NETO, J.; MORAES-MOREAU, R.L. Monofluoroacetato de sódio (Composto 1080). **Folha Med.**, v. 110, p. 59-65, 1995.

PETERS, R.A.; MORSELLI, P.L. Observations on the use and action of monoacetin in fluoroacetate poisoning. **Biochem. Pharmacol.**, v.14, p.1891-3, 1965.

PETERS, R.A.; SPENCER, H.; BIDSTRUP, M.D., Subacute Fluoroacetate Poisoning. **J. Occup. Med.**, v. 23, p.112-3, 1981.

RAABE, W.A. Ammonia and disinhibition in cat motor cortex by ammonium acetate, monofluoroacetate and insulin-induced hypoglycemia. **Brain Res**, v.210, p.311-22, 1981.

RAMMELL, C.G.; HOOGENBOOM, J.J.L.; JULIAN, R. Treatment of 1080 poisoning in dogs with glycerol monoacetate, **N. Z. Vet. J.**, v.33, p.149-50, 1985.

SAKAI T.F.; MIYAHARA, T. Fluorometric determination of monofluoroacetic acid. **Eisei Hokoku**, v.27, n.1, p. 45-49, 1981.

SAKATE, M.; COLLICCHIO-ZUANAZE, R.C.; TAKAHIRA, R.K. Monofluoroacetato de sódio: perfil bioquímico de gatos intoxicados como auxílio ao diagnóstico laboratorial. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE TOXICOLOGIA, 8, 2003, Londrina. **Anais... Rio de Janeiro**: v.16, n.1, 2003, p.168.

SCHULTZ, R.A.; COETZER, J.A.W.; KELLERMAN, T.S. et al. Observations on the clinical, cardiac and histopathological effects of fluoracetate in sheep. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, v.49, p.237-45, 1982.

SCHVARTSMAN, S. **Intoxicações agudas**. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p.223-4.

SPORKERT, F.; PRAGST, R.; HÜBNER, S.; MILLS, G. Headspace solid-phase microextraction with 1-prenyldiazomethaneon-fibre derivatisation for analysis of fluoroacetic acid in biological samples. **J. Chromatogr.**, v. 772, n.1, p.45-51, 2002.

TAITELMAN, U.; ROY, A.; RAIKHLIN-EISENKRAFT, B.; HOFFER, E. The effect of Monoacetin and Calcium Chloride on Acid-Base Balance and Survival in Experimental Sodium Fluoroacetate Poisoning. **Arch. Toxicol. Suppl.**, v. 6, p.222-7, 1983.

VICKERY, B.; VICKERY, M.L. Toxicity for livestock of organofluorine compounds presente in *Dichapetalum* plant species. **Vet. Bull.**, v. 43, p.537-42, 1973.