

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

BOTULISMO EM CÃES: UMA DOENÇA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

KAHENA PEREIRA ALVES

PORTO ALEGRE

2013/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

BOTULISMO EM CÃES: UMA DOENÇA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

Autora: Kahena Pereira Alves

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Cristina Pacheco de
Araújo

Co-orientadora: M.V. Msc. Juliana Voll

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

PORTO ALEGRE

2013/1

RESUMO

O botulismo em cães é uma doença causada pela ingestão de alimentos deteriorados ou contaminados com a neurotoxina-C pré-formada pela bactéria *Clostridium botulinum*. A liberação de acetil-colina na junção neuromuscular é bloqueada causando total paralisia do neurônio motor inferior. Não é uma doença comum em cães, porém, deve ser levada em consideração a deficiência no diagnóstico e a falta de registros dos casos ocorridos. A enfermidade manifesta-se após um período de incubação, variando de horas a dias. Quanto mais curto for esse período, mais grave será a doença. O sinal clínico é fraqueza com rápida progressão ao decúbito. Este trabalho visa descrever a etiologia do botulismo, suas principais características clínicas e tratamento.

Palavras-chave: botulismo; *Clostridium botulinum*; cães; neurotoxina.

ABSTRACT

Botulism in dog is a disease caused by deteriorated or contaminated feed with neurotoxin-C pre-formed by Clostridium botulinum. Acetylcholine release in the neuromuscular junction is blocked causing paralysis of the lower motor neuron. It is not a common dog disease, nevertheless underdiagnosis and lack of previous cases records must be taken in consideration. The disease appears after an incubation period, which varies from hours to days. This period is negatively correlated with the severity of the disease. Clinical sign is weakness with rapid progression to lateral recumbency. The objective of this review is to describe botulism etiology, its main clinical characteristics and treatment.

Keywords: *botulism; Clostridium botulinum; dogs; neurotoxin*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	<i>Clostridium botulinum</i> mostrando a localização subterminal do endosporo.....	10
Figura 2	Cão bebendo água possivelmente contaminada, devido ao lixo e material em decomposição.....	13
Figura 3	Vesículas pré-sinápticas cheias de acetilcolina enfileiram-se perto dos canais de cálcio. A acetilcolina liberada liga-se a receptores nicotínicos nas dobras juncionais da membrana pós-sináptica da fibra muscular.....	14
Figura 4	Inativação sináptica de acetilcolina.....	15
Figura 5	Bloqueio da acetilcolina nos receptores nervosos.....	17
Figura 6	Representação de bloqueio de fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica por toxina botulínica em ação. (A) controle; (B) toxina botulínica tratada.....	18
Figura 7	Cão com botulismo ao chegar no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS.....	19
Figura 8	Cão com botulismo atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS completamente recuperado após 12 dias.....	25

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	HISTÓRICO	10
3	O AGENTE E SUAS TOXINA	11
4	RESERVATÓRIO	14
5	NEUROANAOMIA PERIFÉRICA	16
6	PATOGENIA	18
7	ASPECTOS CLÍNICOS	21
8	DIAGNÓSTICO	23
9	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	24
10	TRATAMENTO	25
11	PREVENÇÃO E CONTROLE	28
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

O botulismo, uma forma de intoxicação alimentar, é causado pelo *Clostridium botulinum*, um bacilo gram-positivo anaeróbico obrigatório, formador de endosporos, encontrado no solo e em muitos sedimentos de água fresca (TORTORA, 2003). É uma doença neuromuscular causada por qualquer uma das sete toxinas (de A a G) que possuem ações idênticas e tem potência, propriedades antigênicas e distribuições diferentes (HIRSH; ZEE, 2003).

Botulismo animal é visto principalmente em ruminantes, equinos, martas e aves domésticas, especialmente aquáticas. Raramente são afetados suínos, carnívoros e peixes (HIRSH; ZEE, 2003). *Clostridium botulinum* tipos C e D causam a maioria dos surtos de botulismo nos animais domésticos. Suínos e cães são relativamente resistentes às neurotoxinas, e o botulismo é raro em gatos domésticos (QUINN *et al.*, 2005).

A germinação dos endosporos, com crescimento de células vegetativas e produção de toxinas, ocorre em localizações anaeróbicas, como carcaças em putrefação, vegetação em decomposição e alimentos enlatados contaminados. O botulismo toxico-infeccioso, forma incomum da doença, ocorre quando esporos germinam em feridas ou no trato intestinal. O botulismo toxico-infeccioso tem sido relatado em potros (síndrome da agitação do potro), filhotes de cães, frangos de corte e filhotes de perús (QUINN *et al.*, 2005).

As neurotoxinas de *C. botulinum* são as mais potentes toxinas biológicas conhecidas. Toxinas pré-formadas nos alimentos, absorvidas no trato gastrointestinal, circulam na corrente sanguínea e agem nas junções neuromusculares dos nervos colinérgicos e nas sinapses autônomas periféricas. Os sinais clínicos do botulismo, que se desenvolvem de sete a 14 dias após a ingestão da toxina, são semelhantes em todas as espécies. Pupilas dilatadas, membranas mucosas secas, diminuição da salivação, flacidez na língua e disfagia são características da doença em animais de criação. Incoordenação e marcha rígida são seguidas por paralisia flácida e decúbito. A paralisia dos músculos respiratórios leva à respiração abdominal (QUINN *et al.*, 2005).

O diagnóstico é baseado nas alterações clínicas e/ou no histórico de ingestão de alimento estragado (TAYLOR, 2010). A confirmação do diagnóstico de botulismo é realizada pela inoculação de camundongos com amostras de soro, fezes ou vômito do paciente (TORTORA, 2003).

O tratamento do botulismo baseia-se principalmente em medidas de suporte. Os antibióticos quase não tem utilidade, pois a toxina é pré-formada (TORTORA, 2003).

O objetivo desse trabalho é descrever a etiologia do botulismo, suas principais características clínicas e tratamento, além de auxiliar no diagnóstico e na decisão de importantes medidas preventivas para os animais domésticos, principalmente cães e gatos.

2 HISTÓRICO

O botulismo foi descrito pela primeira vez como uma doença clínica do século XIX, quando ficou conhecido como a doença da salsicha (*botulus* é a palavra latina para salsicha). Um tipo de linguiça vermelha era produzido enchendo-se o estômago de um porco com sangue e carne moída, atando firmemente as aberturas, fervendo por um curto período e defumando sobre uma fogueira. A linguiça era então armazenada em temperatura ambiente. Esta tentativa de conservação dos alimentos incluía a maioria das exigências para um surto de botulismo. Ela matava as bactérias competidoras, mas permitia que os endosporos de *Clostridium botulinum*, mais termoestáveis, sobrevivessem, e fornecia as condições anaeróbicas e um período de incubação para a produção da toxina (TORTORA, 2003).

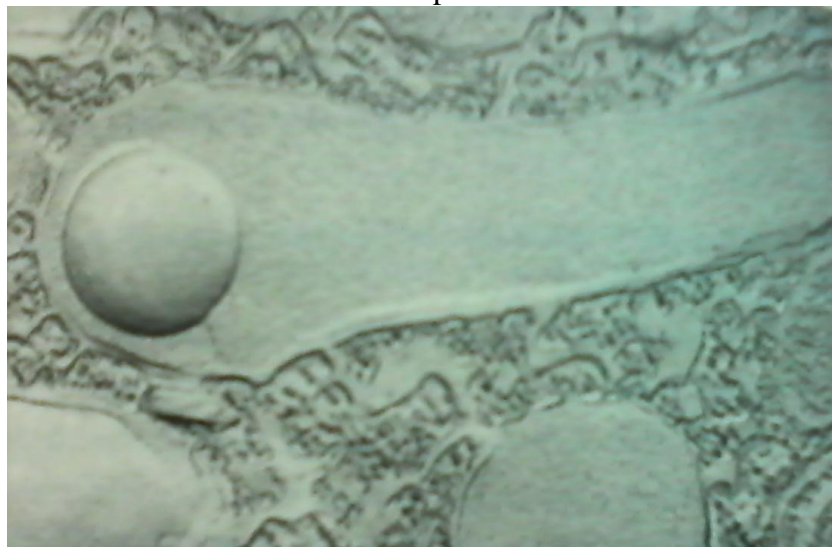
Apesar do reconhecimento dos aspectos clínicos da doença, o agente tóxico responsável permaneceu uma incógnita até 1895, quando a bactéria toxigênica (*Bacillus botulinus*) e a toxina causadora (neurotoxina botulínica) foram descritas em uma notável série de experiências a partir de um surto de intoxicação alimentar na Bélgica (JOHNSON; MONTENUCCO, 2008 *apud* VAN ERMENGEM, 1897a, b, 1979; DEVRIESE; DEVRIESE, 2001). Em meados dos anos 1900, foi estabelecido que o botulismo também pode resultar de feridas e infecções intestinais em seres humanos e que botulismo afeta uma variedade de animais (JOHNSON; MONTENUCCO, 2008 *apud* JONHSON; GOODNOUGH, 1988; SMITH; SUGIYAMA, 1998; HATHEWAY, 1995).

Por muitos anos, essa doença foi suspeita em cães, mas nunca foi comprovada. Acreditava-se que comedores de carniça e alguns carnívoros, incluindo cães, eram resistentes às toxinas do botulismo. Em 1978, foi comprovado um surto de botulismo tipo C em Foxhounds na Geórgia. O botulismo também foi relatado em cães na Grã-Bretanha, no continente europeu e Austrália (LORENZ; KORNEGAY, 2006 *apud* BARSANTI, 1978).

3 O AGENTE E SUA TOXINA

O *Clostridium botulinum* é um bacilo gram-positivo e anaeróbio (QUINN *et al.*,2005) que apresenta esporos ovais subterminais, cujo habitat natural é o solo, poeira e sedimentos marinhos, podendo ser encontrado em uma grande variedade de agroprodutos, frescos e industrializados (Figura 1). A espécie que produz sete tipos antigênicos de toxina botulínica designados de A-G é dividida em 4 grupos fisiológicos. O grupo I reúne os microorganismos proteolíticos que produzem as toxinas A, B ou F. O grupo II reúne os organismos não proteolíticos e que podem produzir as toxinas B, E ou F, enquanto o grupo III engloba os organismos produtores de toxinas C e D, e o grupo IV define o grupo G, descoberto na Argentina e que não tem sido causa de doença humana ou animal. As toxinas A, B, E e F são as principais causas de botulismo em humanos, enquanto os tipos C e D estão associados ao botulismo que ocorre em aves e mamíferos (FERREIRA; DOMINGUES, 2008). As toxinas de A a G, suas fontes mais comuns e espécies susceptíveis estão descritas na tabela 1. O botulismo animal é mais comumente causada por *C. botulinum* tipo C, mas surtos da doença rara causada por *C. botulinum* tipo A e tipo E também foram relatadas (MYLLYKOSKI, 2011 *et al*, *apud* HALL; STILES, 1938. SKULBERG, 1961. SUGIYAMA, 1986).

Figura 1 –*Clostridium botulinum* mostrando a localização subterminal do endósporo.



Fonte: Tortora,G.J.; Funke,B.R.; Case,C.L., (2003).

Tabela 1. Tipos de toxinas do *Clostridium botulinum*, suas fontes e espécies suscetíveis.

Toxina	Fonte	Espécies suscetíveis
Tipo A	Carne, produtos enlatados	Humanos
	Toxi-infecções	Crianças
	Carne, carcaças	Visom, cães, suínos
Tipo B	Carne, produtos enlatados	Humanos
	Toxi-infecções	Crianças
	Toxi-infecções	Potros (até 2 meses de idade)
Tipo C	Invertebrados mortos, larvas, vegetação e carcaças de aves em decomposição	Aves aquáticas, aves domésticas
	Forragem ensilada da “cama” de aves domésticas, fardos de silagem (de qualidade pobre), feno ou silagem contaminada com carcaça de roedores	Bovinos, equinos, ovinos
	Carne, principalmente carcaças de frango	Cães, visom, leões, macacos
Tipo D	Carcaças, ossos	Bovinos, ovinos
	Alimentos contaminados com carcaças	Equinos
Tipo E	Invertebrados mortos, lodo do fundo de açudes	Peixes cultivados
	Peixes	Aves que se alimentam de peixes, humanos
Tipo F	Carne, peixe	Humanos
Tipo G	Alimentos contaminados com terra	Humanos (na Argentina)

Fonte: QUINN et al.,2005, p. 98.

Apesar da resistência térmica dos esporos variar entre grupos submetidos a cultura, tipos de toxinas e cepas, o calor úmido a 120°C por cinco minutos geralmente é letal. O baixo pH e alta salinidade intensificam a esterilização pelo calor. A toxina é inativada por aquecimento a 80°C por 20 minutos (HIRSH; ZEE, 2003) ou 100° C por dez minutos (TAYLOR, 2010).

As células vegetativas produzem neurotoxinas e outras proteínas difusíveis entre 12 e 35°C, incluindo hemaglutinina, algumas das quais protegem a neurotoxina contra inativação. A neurotoxina liberada após lise da célula bacteriana é produzida como pró-toxina ativada por proteases (bacterianas ou teciduais). Em junções neurais colinérgicas periféricas, ela inibe a

liberação de acetilcolina, bloqueando, desta forma, a transmissão de impulsos nervosos (o tipo C2 não é uma neurotoxina, mas uma toxina de ribosilação do ADP que afeta o movimento de líquidos através das membranas; seus efeitos são entéricos e cardiopulmonares e seu papel no botulismo animal ainda é mal definido). A toxina é resistente a ácidos e pepsina, mas é inativada por agentes que desnaturam proteínas, incluindo calor, especialmente em pH alcalino (HIRSH; ZEE, 2003).

O número de moléculas de toxina botulínica necessárias para causar intoxicação, morbidade e morte de animais e humanos é um assunto intrigante. Por exemplo, quando considerada em termos de células corporais totais, estima-se que 20-70 ng ou $\sim 8 \times 10^{10}$ a 3×10^{11} moléculas de neurotoxina botulínica (a massa molecular = 150 kDa) é suficiente para produzir uma letalidade em um homem adulto de 70 kg (JOHNSON; MONTECUCCO, 2008 *apud* LAMANNA, 1959). Estimou cerca de dez moléculas de toxina botulínica são suficientes para causar o bloqueio da libertação de neurotransmissores em uma junção neuromuscular (JOHNSON; MONTECUCCO, 2008 *apud* BOROFF *et al.*, 1974).

4 RESERVATÓRIO

Os reservatórios de *Clostridium botulinum* estão no solo e sedimentos aquáticos. Veículos de intoxicação são materiais animais e vegetais contaminados com estas fontes (Figura 2). Quando animais morrem, esporos de *Clostridium botulinum* (que são comuns no intestino e tecidos) germinam e produzem toxina. Ela pode ser ingerida por animais necrófagos ou contaminar o ambiente. Em vegetação apodrecida, ocorre um processo similar (HIRSH ; ZEE, 2003).

Figura 2- Cão bebendo água possivelmente contaminada, devido ao lixo e material em decomposição.



Fonte: http://imguol.com/2012/04/18/cachorro-e-visto-perto-de-riacho-tomado-por-lixo-no-bairro-bom-jesus-em-porto-alegre-rs-1334778059557_956x500.jpg

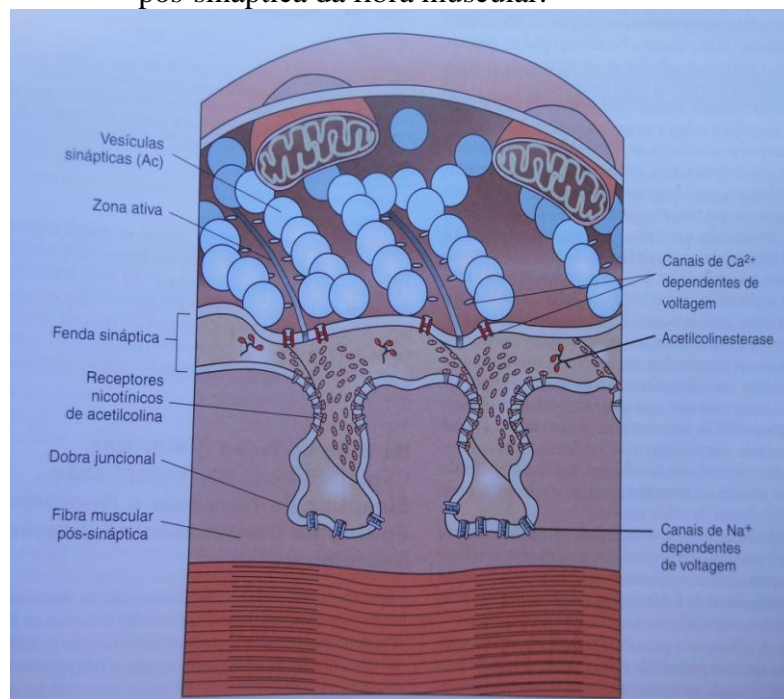
Detritos domiciliares também são fonte de contaminação, uma vez que há resíduos alimentares em deterioração. Há relato de caso de uma canina de cinco anos de idade e sem raça definida que foi atendida em uma clínica veterinária na Argentina após ter acesso ao lixo domiciliar e ingerir frango em decomposição quatro horas antes de apresentar os sintomas (CATTÁNEO *et al*, 2011).

5 NEUROANATOMIA PERIFÉRICA

O sistema nervoso periférico é composto por 12 pares de nervos cranianos, originários do tronco cerebral, e 36 pares de nervos espinais, advindos da medula espinal. As fibras nervosas dos nervos espinais localizadas nas intumescências cervical e lombar se unem para formar os nervos periféricos, que inervam os músculos dos membros (TAYLOR, 2010).

A junção neuromuscular, como a maioria das sinapses químicas, tem um lado pré-sináptico; um espaço entre o neurônio e a fibra muscular, chamado de fenda sináptica; e um lado pós-sináptico (KLEIN; CUNNINGHAM, 2008). Na junção neuromuscular, a atividade elétrica é transmitida dos axônios para as fibras musculares, levando à contração do músculo (TAYLOR, 2010). O potencial de ação sobre os canais de cálcio agem com o aumento transitório da concentração de cálcio nos terminais pré-sinápticos (WHEELER; SMITH, 2013), como mostra a figura 3.

Figura 3- Vesículas pré-sinápticas cheias de acetilcolina enfileiram-se perto dos canais de cálcio. A acetilcolina liberada liga-se a receptores nicotínicos nas dobras juncionais da membrana pós-sináptica da fibra muscular.

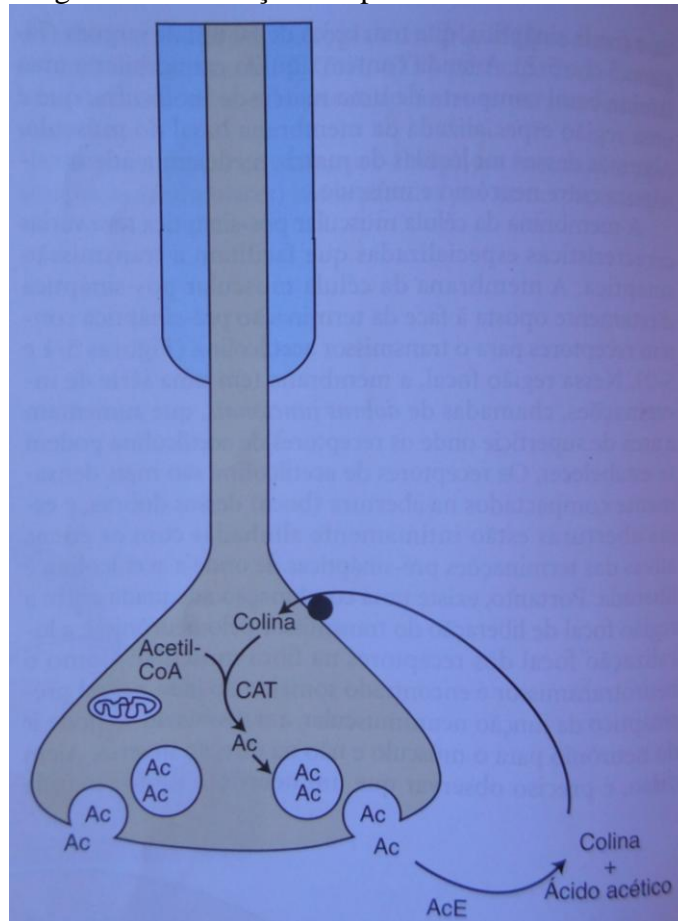


Fonte: Klein, B.G.; Cunningham, J.G., (2008).

A acetilcolina se difunde pela fenda sináptica e se liga aos seus receptores na fenda pós-sináptica (muscular), induzindo a mudança conformacional e o fluxo iônico que levam à

contração do músculo (TAYLOR, 2010). A acetilcolina é então removida rapidamente da sinapse pela acetilcolinesterase, deixando a sinapse pronta para o próximo impulso nervoso (TAYLOR, 2010), como mostra na figura 4.

Figura 4 – Inativação sináptica de acetilcolina.



Fonte: Klein, B.G.; Cunnigham, J.G.,(2008).

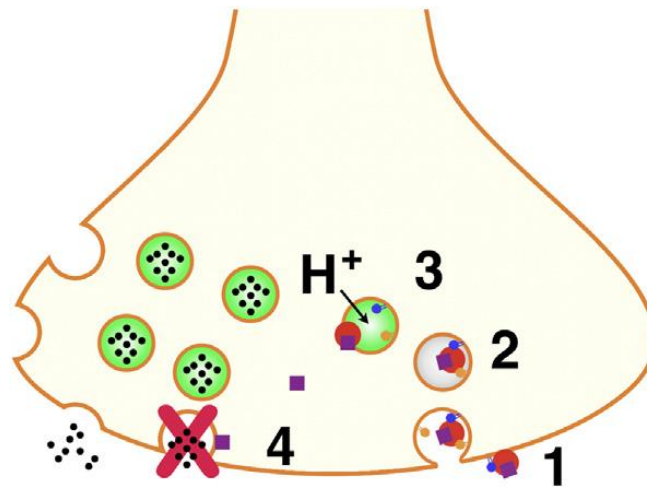
As doenças pré-sinápticas da junção neuromuscular diminuem a liberação de acetilcolina, levando à tetraparesia flácida e à redução dos reflexos espinais, de maneira similar às doenças difusas em nervos periféricos (TAYLOR, 2010).

6 PATOGENIA

A toxina ingerida é absorvida a partir da mucosa glandular do estômago e do intestino delgado anterior (jejuno) e distribuída por meio da corrente sanguínea (HIRSH; ZEE, 1999). A toxina é distribuída ao longo dos compartimentos extracelulares, vasculares e extravascular, e qualquer célula que tem terminações nervosas periféricamente e corpos celulares centralmente pode ser considerada um condutor potencial (SIMPSON, 2013) (Figura 5). A doença manifesta-se após um período, variável com a espécie animal considerada e com a quantidade de toxina ingerida (SARAIVA, 1984). Há conclusões que somente 0,1% da toxina é absorvida no coelho e menos ainda no camundongo (SARAIVA, 1984 *apud* MAY; WHALER, 1958). Sinais clínicos de botulismo foram observados em um grupo de oito gatos, dos quais quatro morreram, depois de terem sido alimentados com um pelicano morto. *Clostridium botulinum* tipo C foi isolado a partir de um dos gatos mortos. O microorganismo e suas toxinas foram encontrados no pelicano (ELAD *et al.*, 2004). Há relato de três caninos, dois machos irmãos de um ano de idade e uma fêmea de quatro anos, todos sem raça definida, residentes na área rural do município de Uruguaiana-RS que foram atendidos no Hospital Veterinário da PUCRS após terem ingerido vísceras (intestino e estômago) de bovinos abatidos há dois dias (DALMOLIN *et al.*, 2008). Também ocorreu o caso de um cão, macho, com nove meses de idade, sem raça definida, que foi atendido no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça em São Paulo, após ter ingerido uma carcaça (SALVARANI, *et al.*, 2008).

A fonte de infecção mais comum é provavelmente pela ingestão de carniça, embora infecções clostridianas possam ter ação (CHRISMAN *et al.*, 2005). Um estudo usando colonização por *C. botulinum* em modelos animais, apoiou a noção de que a capacidade de colonizar o intestino é dependente da quantidade do agente e das espécies de microorganismos concorrentes no trato intestinal, particularmente o intestino grosso (JOHNSON; MONTECCUCO, 2008 *apud* SUGIAYAMA; MILLS, 1978; SUGIYAMA, 1979; ARNON, 2004). O botulismo também pode ocorrer por infecção de feridas (LORENZ; KORNEGAY, 2006) ou por inalação de partículas de poeira contaminados (DEVERS; NINE, 2010).

Figura 5 – Bloqueio da acetilcolina nos receptores nervosos.

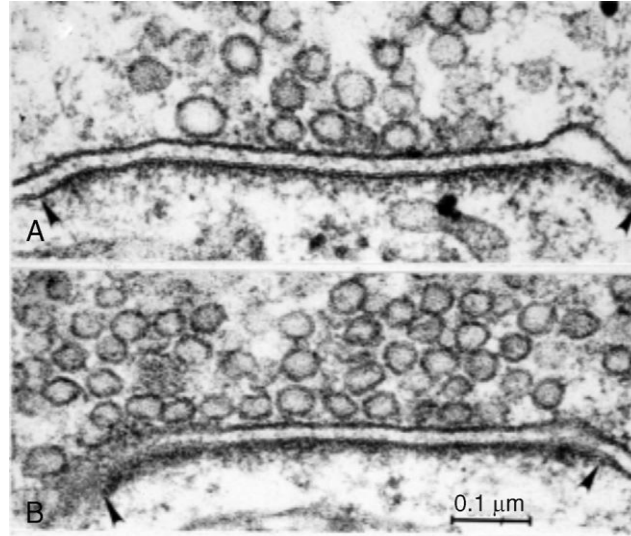


Fonte: Rosseto, O. *et al.* (2013)

A toxina do *Clostridium botulinum* age especificamente sobre o sistema nervoso periférico, impedindo a transmissão dos impulsos das terminações nervosas para os músculos (SARAIVA, 1984). Acredita-se que a atividade da toxina botulínica seja limitada para o sistema nervoso periférico. No entanto, se toxinas botulínicas são injetadas no sistema nervoso central, a sua potência e duração da ação é comparável àquelas observadas no sistema nervoso periférico (ROSSETTO *et al.*, 2013 *apud* LUVISETTO *et al.*, 2003). A toxina se liga a receptores e entra na célula nervosa após endocitose mediada por receptores e as vesículas contendo a toxina permanecem na junção mioneural (HIRSH; ZEE, 2003). Esses fatos interferem na liberação de acetilcolina a partir das placas finais de neurônios motores (Figura 6), resultando em falha de transmissão neuromuscular (CHRISMAN *et al.* 2005).

As principais questões não resolvidas na compreensão do mecanismo molecular de ação da toxina botulínica são seu modo de ligação à membrana pré-sináptica e endocitose dentro de vesículas sinápticas. Outro problema importante é a determinação se é e até que ponto, a toxina é transportada do local da injeção para o sistema nervoso central (ROSSETTO, *et al.*, 2013).

Figura 6- Representação de bloqueio de fusão das vesículas com a membrana pré-sináptica por toxina botulínica em ação. (A) controle; (B) toxina botulínica tratada.



Fonte: Johnson, E.A.; Montecucco, C. (2008).

7 ASPECTOS CLÍNICOS

No início do curso da moléstia, ou em animais levemente afetados, ambulação pode ser rígida e os membros pélvicos podem ser utilizados de forma sincronizada, como “salto de coelho” (BRAUND, 1997). Os cães acometidos apresentam fraqueza na marcha de passos curtos e deslizantes, com rápida progressão ao decúbito. O tônus muscular é pobre e os reflexos espinais estão ausentes, mas a movimentação da cauda é preservada. A propriocepção e a percepção da dor são normais, sem hiperestesia (TAYLOR, 2010), como mostra na figura 7. A atrofia muscular de vários graus é de se esperar no caso de paralisia prolongada ou imobilidade (DEVERS; NINE, 2010).

Figura 7 – Cão com botulismo ao chegar no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS.



Fonte: Rosa, D.M., (2003).

Observa-se frequentemente paralisia facial, disфонia, disfagia e megaesôfago decorrentes do envolvimento do nervo craniano. Também são documentadas constipação e retenção urinária (CHRISMAN *et al*, 2005). Contudo, como megaesôfago pode ter outras etiologias, descarta-se a mais comum que é a miastenia, através do teste de administração de anticolinesterásico (neostigmina), que permite nova contração muscular, retirando o paciente do quadro de paralisia (JUNIOR *et al*, 2012). A presença de ceratoconjuntivite seca em alguns cães sugere disfunção autônoma (BRAUND, 1997).

Podem ocorrer paresia e, depois, paralisia de músculos intercostais e diafragma, de modo que a respiração deve ser monitorada para detectar hipoventilação e hipóxia (CHRISMAN *et al*, 2005). A paralisia dos músculos respiratórios leva à respiração

abdominal, a temperatura permanece normal, e animais afetados ficam alertas (QUINN *et al*, 2005).

A doença nos animais, nas diversas espécies, reveste habitualmente uma das formas seguintes: a hiperaguda que é rara e mortal em 24 horas e caracteriza-se por paralisias acentuadas e progressivas, levando rapidamente à morte; a aguda que é de curso mais lento que a anterior, onde a mastigação e a deglutição estão paralisadas, o levantar é quase impossível e a morte sobrevém de dois a três dias; a subaguda que é onde o paciente consegue levantar-se e caminhar e às vezes há possibilidade de mastigar e de beber, embora com certa dificuldade, com curso de três a sete dias; e a crônica que é onde o animal é capaz de alimentar-se razoavelmente mas emagrece continuamente, há debilidade muscular mas o animal pode movimentar-se. A duração é de uma semana até meses. O animal atacado poderá recuperar-se ou morrer por esgotamento ou complicações adversas. Esta é uma das formas difíceis de diagnosticar (SARAIVA, 1984).

8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado nas alterações clínicas e/ou no histórico de ingestão de alimento estragado (TAYLOR, 2010). Ele é confirmado pela identificação da toxina no material ingerido ou no soro, fezes, ou vômito do animal afetado, com antitoxina tipo-específica, utilizando o teste de neutralização em camundongos (BRAUND, 1997). Alguns autores afirmam que muitas vezes é difícil fazer um diagnóstico definitivo de botulismo porque os níveis circulantes de toxina são, geralmente, baixos, o material fonte pode estar ausente, e métodos analíticos disponíveis não têm sensibilidade (URIARTE; THIBAUD; BLOT, 2010). Outro método laboratorial que vem sendo utilizado é o teste de microfixação de complemento, que busca identificar o tipo de toxina presente no material examinado, com auxílio de antitoxinas botulínicas C e D. Este tem se mostrado bem mais sensível que o bioensaio em camundongos (MONEGO *et al.*, 2006 *apud* DUTRA *et al.*, 1993).

Os estudos eletrodiagnósticos podem revelar redução na amplitude dos potenciais estimulados e potenciais de unidades motoras, velocidades de condução nervosa normais ou diminuídas, e, por vezes, potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas, especialmente nos músculos distais dos membros (BRAUND, 1997).

9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A raiva deve ser considerada diagnóstico diferencial nos cães muito gravemente acometidos, mas, de modo geral, esta última está associada a alteração do estado mental (TAYLOR, 2010). Deve ser levada em consideração a polirradiculoneurite aguda, onde algumas evidências tem sugerido o envolvimento de organismos de clostrídios no intestino como fonte dos antígenos que são aparentemente semelhantes às proteínas que constituem parte das raízes nervosas ventrais e dos nervos motores. Os animais apresentam tetraparesia flácida progressiva e aguda (CHRISMAN, 2005).

A paralisia por carrapatos também é resultado da inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular ou prejuízo da despolarização dos neurônios motores inferiores distais devido a secreção de uma neurotoxina pelos carrapatos dos gêneros *Ixodes* e *Dermacentor* durante o repasto sanguíneo. O envenenamento por cobra da família Elapidae causa quadriparesia flácida progressiva e aguda. Pode ser observado uma pequena reação tecidual no local da picadura (CHRISMAN, 2005).

A Miastenia grave se apresenta comumente como fraqueza episódica ou induzida por exercícios decorrentes do comprometimento da transmissão da acetilcolina nas junções neuromusculares dos músculos esqueléticos. A intoxicação por aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, e outros) podem causar ou exacerbar um bloqueio da junção neuromuscular.

10 TRATAMENTO

Não há tratamento específico para o botulismo (TAYLOR, 2010). O tratamento baseia-se principalmente em medidas de suporte (TORTORA, 2003). Os anticorpos naturais não entram terminações nervosas e não podem combater os efeitos da toxina que já foi internalizada (SIMPSON, 2013). Pode-se utilizar antitoxina específica, porém, para ser eficaz, ela deve ser administrada antes de a toxina botulínica se ligar aos receptores na junção mioneural. A administração da antitoxina tipo C, 10000 unidades por via intramuscular, em duas injeções com intervalo de quatro horas, é recomendada, mas essa droga se liga e inativa apenas a toxina circulante, que ainda não penetrou nas terminações nervosas (TAYLOR, 2010). Produtos polivalentes que contém antitoxina tipo C geralmente não estão disponíveis (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Sugere-se que o antídoto ideal tenha que ser capaz de alcançar a toxina no citosol do neurônio afetado, restaurando o processo de excitose, e conseqüentemente, a função sináptica no terminal neuromotor (SANTOS,C.E., 2010 *apud* ZHANG, 2009; THANONGSAKSRIKUL, 2010).

Se a ingestão recente está sob suspeita, esvaziamento do estômago e lavagens são úteis (HIRSH; ZEE, 1999). Laxantes e enemas podem auxiliar na remoção da toxina não absorvidas (CHRISMAN, 2005). Agentes terapêuticos como a tetraetilamida e o hidrocloreto de guanidina, os quais melhoram a liberação de transmissores na junção neuromuscular, podem ser eficazes quando administrados por via endovenosa (QUINN *et al*, 2005). Os cuidados de enfermagem e a fisioterapia estão listados na tabela 2.

Tabela 2- Cuidados de enfermagem e fisioterapia.

CUIDADOS DE ENFERMAGEM E FISIOTERAPIA PARA CÃES

- * Mantenha o animal sobre uma superfície limpa e acolchoada e vire-o para o lado oposto a cada 4 horas a 6 horas.
- * Monitore quanto a tosse, aumento de ruídos pulmonares e desconforto respiratório duas vezes ao dia (suspeita de pneumonia).
- * Monitore quanto a febre duas vezes ao dia.
- * Comprima a bexiga a cada 6 a 8 horas se for incapaz de urinar.
- * Use enemas ou amolecedores fecais para auxiliar na defecação, se for necessário.
- * Mantenha a pele seca e livre de urina e fezes (aplique pomada repelente de água em áreas perineais e abdominais caudais).
- * Pode-se precisar de lágrimas artificiais ou pomada lubrificante oftalmológicas se o reflexo palpebral estiver ausente.
- * Alimento de alta qualidade e água oferecido manualmente até que o cão consiga manter o decúbito esternal.
- * Massageie e realiza exercícios de extensão passiva e movimentos dos membros por 15 minutos 3 a 4 vezes ao dia.
- * Administre banhos de turbilhonamento e permita natação diária.
- * Auxilie em tentativas de ficar em pé e sustentar o peso 3 a 4 vezes ao dia.
- * Caminhadas com tipoia podem começar quando algum movimento retornar.

Fonte: CHRISMAN et al, 2005, p. 212.

A eficácia da antibioticoterapia não foi comprovada (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Geralmente não se indica antibioticoterapia, a menos que haja infecção intercorrente, pois a ingestão da toxina pré-formada (em vez da infecção com o organismo) causa comprometimento neurológico em cães (CHRISMAN, 2005). A terapia com penicilina ou metronidazol parece ser questionada, uma vez que a lise de *Clostridium botulinum* no intestino poderia aumentar a disponibilidade da toxina (FERREIRA; DOMINGUES, 2008). Deve-se evitar a administração de aminoglicosídeos e ampicilina, pois esses antibióticos podem piorar a fraqueza muscular (CHRISMAN, 2005).

Os animais gravemente afetados devem ser monitorados cuidadosamente, para que sejam evitadas complicações potenciais da pneumonia por inalação e paralisia respiratória (BRAUND, 1997). Determinações de gases sanguíneos devem ser avaliadas, se possível, para detectar aumento de pressão sanguínea de gás carbônico e redução de pressão sanguínea de

oxigênio. Em alguns casos, pode se tornar necessária oxigenoterapia ou ventilação assistida por alguns dias. Pode-se precisar de amolecedores fecais, sucção da orofaringe e administração de lágrimas artificiais para proteção corneana (CHRISMAN, 2005).

A recuperação requer que as terminações nervosas se regenerem; assim ocorre lentamente (TORTORA, 1998). Muitos cães afetados se recuperam completamente em dois a três semanas (CHRISMAN, 2005). Geralmente o prognóstico é favorável em cães (BRAUND, 1997) (Figura 8). Em um levantamento sobre as causas de morte e razões para eutanásia de cães da mesorregião do centro ocidental do Rio Grande do Sul, entre os anos de 1965 e 2004, observou-se que somente dois cães, de 3296 casos de necropsia, foram diagnosticados com botulismo (FIGHERA *et al*, 2008).

Figura 8- cão com botulismo atendido no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS completamente recuperado após 12 dias.



Fonte: Rosa, D.M., 2003.

11 PREVENÇÃO E CONTROLE

A inexistência de legislação específica sobre a destruição de cadáveres nos sistemas de produção do país, a ausência de ações de educação sanitária pelos órgãos oficiais e o pouco conhecimento por parte dos produtores das consequências sanitárias e econômicas de se deixar cadáveres entrarem em decomposição na pastagem complementam o quadro favorável à ocorrência da intoxicação (CURCI *et al*, 2007). Esse método preventivo é o mais eficaz, além de não permitir que cães e gatos perambularem pelas ruas, pois correm o risco de ingerir algum outro tipo de alimento deteriorado. Ainda pode ser realizado o cozimento dos alimentos para cães e gatos, pois o agente e sua toxina são termolábeis.

Vacinar os animais com toxina de *Clostridium botulinum* tipo C protege, efetivamente contra o tipo C de intoxicação (COLBE;CLOUGH, 2008). Há imunização disponível apenas para bovinos, caprinos e ovinos. Esses animais devem ser vacinados a partir do quarto mês de vida, revacinando os primovacinados quatro semanas após a primeira vacinação; a partir desse ponto, serão vacinados anualmente (BRASIL, 2002). Apesar das restrições que existem, a imunização contra o botulismo é um ponto a ressaltar na clínica de animais pequenos. Mesmo o botulismo sendo de acometimento raro em cães e gatos, essa pode ser a chave do sucesso na prevenção ao botulismo e, talvez, o tratamento dessa doença. Não se sabe ao certo o motivo dessa vacina não ser utilizada em cães e gatos; talvez, devido sua ocorrência ser menor que em grandes animais.

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O botulismo é uma forma de intoxicação alimentar causado pelo bacilo *Clostridium botulinum* que se desenvolve em ambientes anaeróbicos, geralmente em compostos orgânicos decompostos. O animal que ingere esses alimentos contendo a neurotoxina que esse bacilo produz, geralmente do tipo C, está sujeito a apresentar sintomas de botulismo causados pelo bloqueio de acetil-colina nos receptores da junção neuromuscular, de horas a dias após a ingestão.

O tratamento dessa doença é de suporte clínico e deve-se esperar o animal regenerar as terminações nervosas. Pode-se utilizar antitoxina, porém é de difícil acesso. O animal deverá se recuperar de duas a três semanas após o aparecimento dos sintomas.

Para evitar o botulismo, deve-se impedir o contato dos animais com materiais orgânicos deteriorados. Ainda não existem trabalhos utilizando a vacina como preventivo para cães.

Já existem tratamentos sintomáticos para muitas doenças neurológicas humanas, distonias e espasmos (MORENO-LÓPEZ *et al*, 1997) utilizando a neurotoxina tipo A. Talvez, a toxina botulínica tipo C, também possa ser utilizada para o tratamento sintomático de algumas doenças em humanos e em animais. Para isso, é necessário que se utilize diversos tipos de modelos de pesquisa e que forneça segurança na utilização dessa toxina.

REFERÊNCIAS

- BARROS, C.S.L.; DRIEMEIER, D.; DUTRA, I.S.; LEMOS, R.A.A. **Doenças do sistema nervoso de bovinos**. São Paulo: Agnes, 2006. 207 p.
- BRASIL. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento. **Instrução Normativa nº 23, de 18 de Março de 2002**.
- BRAUND, K.G. *Distúrbios dos nervos periféricos*. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Ed) **Tratado de medicina veterinária, moléstias do cão e do gato**. São Paulo: Manole, 1997. Vol 1, seção VII, cap.85, p. 990-992.
- CATTÁNEO, M. *et al.* Descripción de un caso clínico por *Clostridium botulinum* tipo C en perro. **Revista veterinária argentina**. v. XXVIII, n. 283, p. 1-5, nov. 2011.
- CLOUB, D.R; CLOUGH, N.E.C. Correlation of *Clostridium botulinum* type C antitoxin titers in mink and guinea pigs to protection against type C intoxication in mink. **Anaerobe**, vol. 14, p. 128–130, 2008.
- CHRISMAN, C.; et. al. **Neurologia dos pequenos animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2005. 333p.
- CURCI, V.C.L.M., et al. Pré-compostagem de cadáveres de bovinos acometidos pelo botulismo. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, vol. 27, n. 4, p. 157-161, abril 2007.
- DALMOLIN, F.; Botulismo em cão-relato de três casos no município de Uruguaiana-RS. In: Congresso brasileiro de medicina veterinária. 35, 2008, Gramado. Disponível em: <<http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0191-2.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2013.
- DEVERS, K.G.; NINE, J.S. Autopsy Findings in Botulinum Toxin Poisoning. **Forensic sciences**, vol. 55, n. 6, novembro 2010.
- ELAD, D. et al. Natural *Clostridium botulinum* Type C Toxicosis in a Group of Cats. **Journal of clinical microbiology**, vol. 42, n. 11, p. 5406–5408, Nov. 2004.
- FERREIRA, M.C.S; DOMINGUES, R.M.C.P. *Clostridium*. In: TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. (Ed). **Microbiologia**. 5.ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2008. parte 2b, cap. 52, p. 397-403.
- FIGHERA, R.A. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesq. Vet. Bras.** v. 28, n.4, p 223-230, abr. 2008.
- FIGURA 2. Disponível em: http://imguol.com/2012/04/18/cachorro-e-visto-perto-de-riacho-tomado-por-lixo-no-bairro-bom-jesus-em-porto-alegre-rs-1334778059557_956x500.jpg. Acesso em: 19 de junho de 2013.
- HIRSH, D.C.; ZEE, Y.C. Os clostrídios. In:_____. **Microbiologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan , 2003. p. 226-228.

JOHNSON, E.A.; MONTECUCCO, C. Botulism. In: ENGEL, A.G. (Ed). **Handbook of clinical neurology**. 3.ed. Elsevier, 2008. p. 333-368.

JUNIOR, A.S.R. *et al.* Botulismo com megaesôfago em cão: relato de caso. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre. v. 40, p. 31, jun. 2012.

KLEIN, B.G.; CUNNINGHAM, J.G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2008. 710 p.

LORENZ, M.D.; KORNEGAY, J.N. Tetraparesia, Hemiparesia e Ataxia. In: _____. **Neurologia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2006. p. 190-191.

MONEGO, *et al.* Diagnóstico de *Clostridium botulinum* tipo C em cão-relato de caso. **Vet. Not.** Uberlândia, v. 12, n. 2, p. 79-81, ago.-dez. 2006.

MORENO-LOPEZ, B.; DE LA CRUZ, R. R.; PASTOR, A. M.; DELGADO-GARCÍA, J. M. Effects of botulinum neurotoxin type A on abducens motoneurons in the cat:alterations of the discharge pattern. **Neuroscience**. v. 81, n. 2, pp. 437-455, 1997.

MYLLYKOSKI, J. *et al.* **Research in Veterinary Science**. v. 90, p. 412-418, 2011.

QUINN, P.J., *et al.* Gênero *Clostridium*. In: _____. **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 16, p. 94-98.

ROSA, D.M., Botulismo-relato de caso clínico. 2003.

SALVARANI, R.S. *et al.* Botulismo em cães-relato de caso. **Revista eletrônica de medicina veterinária**. São Paulo. v. VI, n. 10, jan. 2008. Disponível em: <<http://www.revista.inf.br/veterinaria10/relatos/edic-vi-n10-RC01.pdf>>. Visualizada em: 18 jun. 2013.

SARAIAVA, D. *Clostridium botulinum*. In: _____. **Bacteriologia especial com interesse em saúde animal e saúde pública**. Porto Alegre: Sulina, 1984. seção 2, cap. 34, p. 389-409.

ROSSETTO, O. *et al.* Botulinum neurotoxins. **Toxicon**, v. 67, p. 31-36, fev. 2013.

SANTOS, C.E. Botulismo:Revisão dos aspectos toxicológicos e perspectivas terapêuticas. (Parte II). **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, vol.3, nº3, p. 28-35, out. 2010.

SIMPSON, L. The life history of a botulinum toxin molecule. **Toxicon**, vol. 68, p. 40-59, março 2013.

TAYLOR, S.M. Doença dos nervos periféricos e da junção neuromuscular. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. parte 9, cap. 71, p. 1106.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. Doenças microbianas do sistema nervoso. In: _____. **Microbiologia**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. parte 4, cap. 22, p. 585-587.

URIARTE, A., THIBAUD, J.L., BLOT, S. Botulism in 2 urban dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, vol. 51, p. 1139–1142, out. 2010.

WEELER, A.; SMITH, H.S. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. **Toxicology**. v. 306, p. 124– 146, fev. 2013.